

I PRIEDAS
PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

▼ Vykdoma papildoma šio vaistinio preparato stebėseną. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas. Apie tai, kaip pranešti apie nepageidaujamas reakcijas, žr. 4.8 skyriuje.

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Cerdelga 21 mg kietosios kapsulės

Cerdelga 84 mg kietosios kapsulės

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Cerdelga 21 mg kietosios kapsulės

Kiekvienoje kapsulėje yra 21 mg eliglustato (*eliglustatum*) (tartrato pavidalu).

Pagalbinė medžiaga, kurios poveikis žinomas:

Kiekvienoje kapsulėje yra 27 mg laktozės (monohidrato pavidalu).

Cerdelga 84 mg kietosios kapsulės

Kiekvienoje kapsulėje yra 84,4 mg eliglustato (*eliglustatum*) (tartrato pavidalu).

Pagalbinė medžiaga, kurios poveikis žinomas:

Kiekvienoje kapsulėje yra 106 mg laktozės (monohidrato pavidalu).

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Kietoji kapsulė

Cerdelga 21 mg kietosios kapsulės

Kapsulė su perlamutriniu, baltu, nepermatomu dangteliu ir perlamutriniu, baltu, nepermatomu korpusu, ant kapsulės juodai išspausdinta „GZ04“. Kapsulė yra 4-o dydžio (matmenys 14 mm x 5 mm).

Cerdelga 84 mg kietosios kapsulės

Kapsulė su perlamutriniu, mėlynai žaliu, nepermatomu dangteliu ir perlamutriniu, baltu, nepermatomu korpusu, ant kapsulės juodai išspausdinta „GZ02“. Kapsulė yra 2-o dydžio (matmenys 18 mm x 6,4 mm).

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Suaugusieji

Cerdelga skirta ilgalaikiam 1 tipo Gošė liga (GD1) sergančių suaugusiųjų, kurie pagal CYP2D6 yra silpni metabolizuotojai (SM), vidutiniškai metabolizuotojai (VM) arba ekstensyvūs metabolizuotojai, (EM), gydymui.

Vaikų populiacija (nuo 6 iki < 18 metų), sveriantys ≥ 15 kg

Cerdelga skirta GD1 sergančių vaikų, kurie yra 6 metų ir vyresni bei sveria ne mažiau kaip 15 kg, kurių būklė yra stabili skiriant pakeičiamąjį gydymą fermentais (PGF) ir kurie pagal CYP2D6 yra SM, VM arba EM, gydymui.

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Gydymą Cerdelga turi pradėti ir prižiūrėti gydytojas, turintis patirties gydant Gošė ligą.

Pacientų atranka

Prieš pradedant gydymą Cerdelga, pacientui turi būti nustatytas CYP2D6 genotipas, kad būtų galima apibrėžti metabolizatoriaus tipą pagal CYP2D6 būklę.

Eliglustato negalima vartoti pacientams, kurie pagal CYP2D6 yra ypač spartūs metabolizatoriai (YSM) arba neaiškios spartos metabolizatoriai (žr. 4.4 skyrių).

Dozavimas

Suaugusiesiems

Rekomenduojama dozė yra po 84 mg eliglustato du kartus per parą asmenims, kurie pagal CYP2D6 yra VM ir EM. Rekomenduojama dozė yra 84 mg eliglustato vieną kartą per parą asmenims, kurie pagal CYP2D6 yra SM.

Vaikų populiacija (nuo 6 iki < 18 metų), sveriantiems ≥ 15 kg

1 lentelė. Vaikų populiacija (nuo 6 iki < 18 metų), sveriantys ≥ 15 kg

Kūno svoris	CYP2D6 EM ir VM	CYP2D6 SM
≥ 50 kg	Po 84 mg du kartus per parą	84 mg vieną kartą per parą
Nuo 25 iki < 50 kg	Po 84 mg du kartus per parą	42 mg vieną kartą per parą
Nuo 15 iki < 25 kg	Po 42 mg du kartus per parą	21 mg vieną kartą per parą

Cerdelga yra skirtas vartoti per burną vaikams, kurie gali nuryti nepažeistą kapsulę.

Praleista dozė

Praleidus dozę, paskirtąją dozę reikia suvartoti atėjus kitos dozės vartojimo laikui. Kitos dozės dvigubinti negalima.

Senyvi pacientai

Senyvų pacientų gydymo eliglustatu patirties yra nedaug. Duomenys rodo, kad dozės koreguoti nereikia (žr. 5.1 ir 5.2 skyrius).

Pacientams, kurių kepenų funkcija sutrikusi

2 lentelė. Pacientai, kurių kepenų funkcija sutrikusi

Metabolizatoriaus tipas pagal CYP2D6	Kepenų funkcijos sutrikimas	Inhibitoriai	Dozės koregavimas
EM	Lengvas (A klasė pagal <i>Child-Pugh</i>)	Vien eliglustatas	Dozės koreguoti nereikia
	Vidutinio sunkumo (B klasė pagal <i>Child-</i>	Vien eliglustatas	Nerekomenduojama (žr. 5.2 skyrių)

Metabolizuotojo tipas pagal CYP2D6	Kepenų funkcijos sutrikimas	Inhibitoriai	Dozės koregavimas
	Pugh)		
	Sunkus (C klasė pagal Child-Pugh)	Vien eliglustatas Eliglustatas + bet koks CYP inhibitorius	Draudžiama (žr. 4.3 ir 5.2 skyrius)
	Lengvas (A klasė pagal Child-Pugh) arba vidutinio sunkumo (B klasė pagal Child-Pugh)	Eliglustatas + stiprus arba vidutinio stiprumo CYP2D6 inhibitorius	Draudžiama (žr. 4.3 ir 5.2 skyrius)
	Lengvas (A klasė pagal Child-Pugh)	Eliglustatas + silpnas CYP2D6 inhibitorius; arba stiprus, vidutinio stiprumo arba silpnas CYP3A inhibitorius	Reikia apsvarstyti dozavimą vieną kartą per parą (žr. 4.4 ir 5.2 skyrius)
VM arba SM	Bet koks	Neaktuali	Nerekomenduojama (žr. 5.2 skyrių)

Pacientams, kurių inkstų funkcija sutrikusi

3 lentelė. Pacientai, kurių inkstų funkcija sutrikusi

Metabolizuotojo tipas pagal CYP2D6	Inkstų funkcijos sutrikimas	Dozės koregavimas
EM	Lengvas, vidutinio sunkumo arba sunkus	Dozės koreguoti nereikia (žr. 4.4 ir 5.2 skyrius)
	Galutinės stadijos inkstų liga (GSIL)	Nerekomenduojama (žr. 4.4 ir 5.2 skyrius)
VM arba SM	Lengvas, vidutinio sunkumo arba sunkus, arba GSIL	Nerekomenduojama (žr. 4.4 ir 5.2 skyrius)

Vaikų populiacija (< 6 metų), sveriantys < 15 kg

Duomenų apie eliglustato saugumą ir veiksmingumą jaunesniems kaip 6 metų vaikams yra nedaug. Duomenų, kurie pagrįstų eliglustato vartojimą mažiau nei 15 kg sveriantiems vaikams, nėra. Turimi duomenys pateikiami 5.1 skyriuje.

Vartojimo metodas

Cerdelga yra vartojamas per burną. Kapsules reikia nuryti nepažeistas, pageidautina su vandeniu, jų smulkinti ar tirpinti negalima.

Kapsules galima išgerti su maistu arba be jo. Reikia vengti vartoti greipfrutus ar jų sultis (žr. 4.5 skyrių).

Kapsulės turinio (eliglustato miltelių) įmaišymas į maistą ar gėrimus nebuvo tirtas.

4.3 Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.

Cerdelga vartojimas kontraindikuotinas CYP2D6 VM arba EM, vartojantiems stiprų ar vidutinio stiprumo CYP2D6 inhibitorių kartu su stipriu arba vidutinio stiprumo CYP3A inhibitoriumi, ir pacientams, kurie yra CYP2D6 SM ir vartoja stiprų CYP3A inhibitorių (žr. 4.5 skyrių).

Cerdelga vartojimas kontraindikuotinas CYP2D6 EM, kuriems yra sunkus kepenų funkcijos

sutrikimas ir CYP2D6 EM, kuriems yra lengvas ar vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimas, kai jie vartoja stiprų arba vidutinio stiprumo CYP2D6 inhibitorių (žr. 4.2 ir 5.2 skyrius).

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pacientai, kuriems iš anksčiau yra širdies liga

Klinikinių tyrimų metu eliglustato vartojimas pacientams, kuriems iš anksčiau yra širdies liga, netirtas. Kadangi tikėtina, kad eliglustatas nestipriai padidins EKG intervalus, kai jo koncentracija kraujyje plazmoje reikšmingai padidėjusi, eliglustato turi nevartoti pacientai, kurie serga širdies liga (staziniu širdies nepakankamumu, neseniai išstikusių ūminiu miokardo infarktu, bradikardija, širdies blokada, skilvelių aritmija), ilgo QT sindromu, ir kartu su IA klasės (pvz., chinidinu) ir III klasės (pvz., amjodaronu, sotaloliu) vaistinėmis preparatais nuo aritmijos.

Pacientai, kurių kepenų funkcija sutrikusi ir kurie kartu vartoja kitų vaistinių preparatų

Jeigu CYP2D6 EM, kuriems yra lengvas kepenų funkcijos sutrikimas, vartoja eliglustato kartu su CYP2D6 arba CYP3A4 inhibitoriais, jiems gali toliau didėti eliglustato koncentracija kraujyje plazmoje. Šio poveikio stiprumas priklauso nuo to, koks fermentas yra slopinamas ir koks yra inhibitoriaus stiprumas. CYP2D6 EM, kuriems yra lengvas kepenų funkcijos sutrikimas, vartojantiems silpną CYP2D6 inhibitorių arba stiprų, vidutinio stiprumo arba silpną CYP3A inhibitorių, rekomenduojamas dozės vartojimas vieną kartą per parą (pvz., jeigu vartojama po 84 mg eliglustato du kartus per parą dozė, ją reikia koreguoti iki 84 mg eliglustato dozės vieną kartą per parą) (žr. 4.2 ir 5.2 skyrius).

Pacientai, kurių inkstų funkcija sutrikusi

Duomenys apie CYP2D6 EM, VM arba SM, kuriems yra GSIL, ir CYP2D6 VM arba SM, kuriems yra lengvas, vidutinio sunkumo ar sunkus inkstų funkcijos sutrikimas, yra riboti arba jų nėra visai. Šiems pacientams eliglustato vartoti nerekomenduojama (žr. 4.2 ir 5.2 skyrius).

Klinikinio atsako stebėjimas

Kai kuriems anksčiau negydytiems pacientams po 9 gydymo mėnesių blužnies tūris sumažėjo mažiau kaip 20 % (vertinama kaip mažesnis už optimalų rezultatą) (žr. 5.1 skyrių). Šiems pacientams turi būti apsvarstytas stebėjimas dėl tolesnio būklės pagerėjimo arba alternatyvaus gydymo metodo pasirinkimas.

Pacientams, kurių liga yra stabilios eigos ir kuriems pakeičiamasis gydymas fermentais keičiamas į gydymą eliglustatu, turi būti atliktas visų ligos pasireiškimo sričių įvertinimas, siekiant stebėti ligos progresavimą arba stabilumą (pvz., praėjus 6 reguliaraus būklės stebėjimo mėnesiams ir vėliau). Konkretiems pacientams, kurių atsakas į gydymą yra mažesnis už optimalų, galima apsvarstyti pakeičiamojo gydymo fermentais grąžinimą arba kitą gydymo metodą.

Laktozė

Šio vaistinio preparato negalima vartoti pacientams, kuriems nustatytas retas paveldimas sutrikimas – galaktozės netoleravimas, visiškas laktazės stygius arba gliukozės ir galaktozės malabsorbcija.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Eliglustatą daugiausia metabolizuoja CYP2D6 ir šiek tiek mažiau CYP3A4. Kartu vartojant medžiagas, veikiančias CYP2D6 arba CYP3A4 aktyvumą, gali pakisti eliglustato koncentracijos kraujo plazmoje. Eliglustatas *in vitro* yra P-gp ir CYP2D6 inhibitorius. Kartu vartojant eliglustatą ir P-gp arba CYP2D6 substrato medžiagas, gali padidėti šių medžiagų koncentracijos kraujo plazmoje.

Medžiagų, išvardytų 4.5 skyriuje, sąrašas nėra viską apimantis, todėl preparatą skiriančiam gydytojui patariama susipažinti su visų kitų paskirtų vaistinių preparatų PCS dėl galimos vaistų tarpusavio sąveikos su eliglustatu.

Eliglustato ekspoziciją galinčios padidinti medžiagos

Cerdelga kontraindikuotinas pacientams, kurie pagal CYP2D6 yra VM arba EM, vartojantiems stiprų ar vidutinio stiprumo CYP2D6 inhibitorių tuo pačiu metu su stipriu ar vidutinio stiprumo CYP3A inhibitoriumi, ir pacientams, kurie pagal CYP2D6 yra SM, vartojantiems stiprų CYP3A inhibitorių (žr. 4.3 skyrių). Vartojant eliglustato tokiomis sąlygomis žymiai padidėja eliglustato koncentracijos kraujo plazmoje.

CYP2D6 inhibitoriai, skiriami VM ir EM

Po pakartotinio 84 mg du kartus per parą eliglustato dozių vartojimo asmenims, kurie nėra SM, kartu vartojant pakartotines 30 mg kartą per parą paroksetino, stipraus CYP2D6 inhibitoriaus, dozės, eliglustato $C_{\max}$ ir AUC_{0-12} atitinkamai padidėjo 7,3 ir 8,9 karto. Rekomenduojamas eliglustato vartojimas vieną kartą per parą VM ir EM, kurie tuo pačiu metu vartoja stiprų CYP2D6 inhibitorių (pvz., paroksetiną, fluoksetiną, chinidiną, bupropioną).

Tikėtina, kad asmenims, kurie nėra SM, 84 mg eliglustato dozę vartojant du kartus per parą kartu su vidutinio stiprumo CYP2D6 inhibitoriumi (pvz., duloksetinu, terbinafinu, moklobemidu, mirabegronu, cinakalcetu, dronedaronu), eliglustato ekspozicija padidės apytiksliai iki 4 kartų. Kartu vartoti vidutinio stiprumo CYP2D6 inhibitorius asmenims, kurie yra VM ar EM, reikia atsargiai.

CYP2D6 inhibitoriai, skiriami EM, kuriems yra lengvas ar vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimas

Žr. 4.2, 4.3 ir 4.4 skyrius.

CYP2D6 inhibitoriai, skiriami EM, kuriems yra sunkus kepenų funkcijos sutrikimas

Žr. 4.2 ir 4.3 skyrius.

CYP3A inhibitoriai, skiriami VM ir EM

Po pakartotinio 84 mg du kartus per parą eliglustato dozių vartojimo asmenims, kurie nėra SM, kartu vartojant kartotines 400 mg ketokonazolo, stipraus CYP3A inhibitoriaus, dozės kartą per parą, eliglustato $C_{\max}$ ir AUC_{0-12} atitinkamai padidėjo 3,8 ir 4,3 karto. Panašaus poveikio būtų tikimasi ir kartu vartojant kitus stiprius CYP3A inhibitorius (pvz., klaritromiciną, ketokonazolą, itrakonazolą, kobicistatą, indinavirą, lopinavirą, ritonavirą, sakvinavirą, telaprevirą, tipranavirą, pozakonazolą, vorikonazolą, telitromiciną, konivaptaną, boceprevirą). VM ir EM vartojant stiprių CYP3A inhibitorių reikia laikytis atsargumo.

Tikėtina, kad asmenims, kurie nėra SM, kartu vartojant 84 mg eliglustato dozę du kartus per parą ir vidutinio stiprumo CYP3A inhibitorius (pvz., eritromiciną, ciprofloksaciną, flukonazolą, diltiazemą, verapamilį, aprepitantą, atazanavirą, darunavirą, fosamprenavirą, imatinibą, cimetidiną), eliglustato ekspozicija padidės maždaug iki 3 kartų. VM ir EM vartojant vidutinio stiprumo CYP3A inhibitorių reikia laikytis atsargumo.

CYP3A inhibitoriai, skiriami EM, kuriems yra lengvas kepenų funkcijos sutrikimas

Žr. 4.2 ir 4.4 skyrius.

CYP3A inhibitoriai, skiriami EM, kuriems yra vidutinio sunkumo ar sunkus kepenų funkcijos sutrikimas

Žr. 4.2 ir 4.3 skyrius.

CYP3A inhibitoriai, skiriami SM

Tikėtina, kad asmenims, kurie yra SM, kartu vartojant 84 mg eliglustato dozę vieną kartą per parą ir stiprius CYP3A inhibitorius (pvz., ketokonazolą, klaritromiciną, itrakonazolą, kobicistatą, indinavirą, lopinavirą, ritonavirą, sakvinavirą, telaprevirą, tipranavirą, pozakonazolą, vorikonazolą, telitromiciną, konivaptaną, boceprevirą), eliglustato $C_{\max}$ ir AUC_{0-24} padidės atitinkamai 4,3 ir 6,2 karto. SM vartoti stiprių CYP3A inhibitorių yra draudžiama.

Tikėtina, kad asmenims, kurie yra SM, kartu vartojant 84 mg eliglustato dozę vieną kartą per parą ir vidutinio stiprumo CYP3A inhibitorius (pvz., eritromiciną, ciprofloksaciną, flukonazolą, diltiazemą, verapamilį, aprepitantą, atazanavirą, darunavirą, fosampernavirą, imatinibą, cimetidiną), eliglustato $C_{\max}$ ir AUC_{0-24} padidės atitinkamai 2,4 ir 3,0 karto. SM vartoti vidutinio stiprumo CYP3A inhibitorių kartu su eliglustatu yra nerekomenduojama.

SM vaistinių preparatų vartoti kartu su silpnais CYP3A inhibitoriais (pvz., amlodipinu, cilostazoliu, fluvoksaminu, kanadine auksašakne, izoniazidu, ranitidinu, ranolazinu) reikia atsargiai.

CYP2D6 inhibitoriai, vartojami kartu su CYP3A inhibitoriais

VM ir EM

Tikėtina, kad asmenims, kurie nėra SM, kartu vartojant 84 mg eliglustato dozę du kartus per parą ir stiprius ar vidutinio stiprumo CYP2D6 inhibitorius bei stiprius ar vidutinio stiprumo CYP3A inhibitorius, eliglustato $C_{\max}$ ir AUC_{0-12} padidės atitinkamai iki 17 ir 25 kartų. Stiprių ar vidutinio stiprumo CYP2D6 inhibitorių vartojimas kartu su stipriais ar vidutinio stiprumo CYP3A inhibitoriais VM ir ED yra draudžiamas.

Greipfrutų gaminių sudėtyje yra vienas ar keli komponentai, kurie slopina CYP3A ir gali padidinti eliglustato koncentracijas kraujo plazmoje. Reikia vengti vartoti greipfrutų ar jų sulčių.

Eliglustato ekspoziciją galinčios sumažinti medžiagos

Stiprūs CYP3A induktoriai

Po pakartotinio 127 mg du kartus per parą eliglustato dozių vartojimo asmenims, kurie nėra SM, kartu vartojant kartotines 600 mg rifampicino (stipraus CYP3A ir P-gp išmetimo nešiklio induktoriaus) dozes kartą per parą, eliglustato ekspozicija sumažėjo maždaug 85 %. Po pakartotinių 84 mg eliglustato dozių vartojimo du kartus per parą SM, kartu vartojant kartotinę 600 mg rifampicino dozę kartą per parą, eliglustato ekspozicija sumažėjo maždaug 95 %. VM, EM ir SM vartoti stiprų CYP3A induktorių (pvz., rifampiciną, karbamazepiną, fenobarbitalį, fenitoiną, rifabutiną ir jonažoles) su eliglustatu yra nerekomenduojama.

Medžiagos, kurių ekspoziciją eliglustatas gali didinti

P-gp substratai

Po vienkartinės 0,25 mg digoksino, P-gp substrato, dozės kartu vartojant po 127 mg eliglustato dozę du kartus per parą, digoksino $C_{\max}$ ir AUC_{last} padidėjo atitinkamai 1,7 ir 1,5 karto. Gali prireikti vartoti mažesnes medžiagų, kurios yra P-gp substratai (digoksino, kolchicino, dabigatrano, fenitoino, pravastatino), dozes.

CYP2D6 substratai

Po vienkartinės 50 mg metoprololio, CYP2D6 substrato, dozės kartu vartojant kartotinę 127 mg eliglustato dozę du kartus per parą, metoprololio $C_{\max}$ ir AUC padidėjo atitinkamai 1,5 ir 2,1 karto. Gali prireikti vartoti mažesnes vaistinių preparatų, kurios yra CYP2D6 substratai, dozes. Tai taikoma

tam tikriems antidepresantams (tricikliams antidepresantams, pvz., nortriptilinui, amitriptilinui, imipraminui ir dezipraminui), fenotiazinams, dekstrometorfanui ir atomoksetinui.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Nėštumas

Duomenų apie eliglustato vartojimą nėštumo metu nėra arba jų nepakanka. Tyrimai su gyvūnais tiesioginio ar netiesioginio kenksmingo toksinio poveikio reprodukcijai neparodė (žr. 5.3 skyrių). Dėl atsargumo nėštumo metu Cerdelga rekomenduojama nevartoti.

Žindymas

Nežinoma, ar eliglustatas / metabolitai išsiskiria į motinos pieną. Esami farmakodinamikos / toksikologinių tyrimų su gyvūnais duomenys rodo, kad eliglustatas išsiskiria į gyvūnų pieną (žr. 5.3 skyrių). Negalima paneigti rizikos žindomiems naujagimiams / kūdikiams. Atsižvelgiant į žindymo naudą kūdikiui ir gydymo naudą motinai, reikia nuspręsti, ar nutraukti žindymą, ar nutraukti / susilaikyti nuo gydymo Cerdelga.

Vaisingumas

Žiurkėms nustatytas poveikis sėklidėms ir grįžtamas spermatogenezės slopinimas (žr. 5.3 skyrių). Šių duomenų reikšmingumas žmonėms nežinomas.

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Cerdelga gali paveikti gebėjimą vairuoti ir valdyti mechanizmus pacientams, kuriems po vaistinio preparato pavartojimo pasireiškia svaigulys.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo duomenų santrauka

Nepageidaujama eliglustato reakcija, apie kurią pranešta dažniausiai, yra dispepsija, apie ją pranešta maždaug 6 % suaugusių pacientų (apibendrinti duomenys) klinikinių tyrimų metu ir 10,5 % (abiejose kohortose) pediatriinių pacientų ELIKIDS tyrimo metu. Apskritai klinikinio vystymo sąlygomis vaikams nustatytos eliglustato saugumo savybės atitiko suaugusiesiems nustatytas saugumo savybes.

Nepageidaujamų reakcijų santrauka lentelėje

Nepageidaujamų reakcijų atvejai suskirstyti pagal organų sistemų klases ir dažnį (labai dažnas ($\geq 1/10$), dažnas (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$), nedažnas (nuo $\geq 1/1000$ iki $< 1/100$), retas (nuo $\geq 1/10000$ iki $< 1/1000$), labai retas ($< 1/10000$). Nepageidaujamos reakcijos, pasireiškusios ilgalaikių klinikinių tyrimų metu, apie kurias pranešė bent 4 pacientai, pateiktos 4 lentelėje. Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujami reiškiniai pateikti mažėjančia stiprumo tvarka.

4 lentelė. Nepageidaujamų reakcijų santrauka lentelėje

Organų sistemos klasė	Dažnas
Nervų sistemos sutrikimai	Galvos skausmas*, galvos svaigimas**, disgeuzija
Širdies sutrikimai	Palpitacijos
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai	Ryklės sudirginimas, kosulys
Virškinimo trakto sutrikimai	Dispepsija, viršutinės pilvo dalies skausmas*, viduriavimas*, pykinimas, vidurių užkietėjimas, pilvo skausmas*, gastroezofaginio reflukso liga, pilvo tempimas*, gastritas, disfagija, vėmimas*, burnos sausmė, pilvo pūtimas
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	Sausa oda, dilgėlinė*
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai	Artralgija, galūnių skausmas*, nugaros skausmas*
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	Nuovargis

* Atliekant placebu kontroliuojamą pagrindžiamąjį tyrimą, nepageidaujamos reakcijos dažnis vartojant placebą buvo toks pats arba didesnis nei vartojant eliglustato.

Vaikų populiacija

ELIKIDS vaikų tyrimo 1 kohortoje (eliglustato monoterapija) dažniausios nepageidaujamos reakcijos buvo dispepsija (9,8 %) ir odos sausumas (3,6 %). 2 kohortoje (gydymas eliglustato ir imiglicerazės deriniu) dažniausios nepageidaujamos reakcijos buvo galvos skausmas, dispepsija, gastritas ir nuovargis (kiekviena pasireiškė 16,7 % (1/6) pacientų). Iš 57 įtrauktų pacientų 53 (93 %, 48/51 1 kohortoje) pasireiškė bent vienas gydymo metu atsiradęs nepageidaujamas reiškinys (angl. *treatment-emergent adverse event*, TEAE), reikšmingų skirtumų pagal amžiaus grupę, lytį ar GD tipą nebuvo. Nė vienas pacientas nenutraukė gydymo visam laikui dėl TEAE.

Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamą reakciją

Svarbu pranešti apie įtariamą nepageidaujamą reakciją po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamą nepageidaujamą reakcijas naudodamiesi V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

4.9 Perdozavimas

Iki šiol didžiausia eliglustato koncentracija kraujo plazmoje nustatyta 1 fazės vienkartinės dozės tyrime su sveikais tiriamaisiais, kurio metu buvo didinama dozė (tiriamajam, pavartojusiam maždaug 21 kartą didesnę už GD1 sergantiems pacientams rekomenduojamą dozę). Kai koncentracija kraujo plazmoje buvo didžiausia (59 kartus didesnė už įprastą terapines sąlygas), tiriamajam pasireiškė svaigulys, apibūdinamas pusiausvyros sutrikimu, hipotenzija, bradikardija, pykinimu ir vėmimu.

Ūminio perdozavimo atveju pacientą reikia atidžiai stebėti ir taikyti simptominių bei palaikomąjį gydymą.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – kiti virškinimo traktą ir metabolizmą veikiantys vaistai, įvairūs virškinimo traktą ir metabolizmą veikiantys vaistai, ATC kodas – A16AX10.

Veikimo mechanizmas

Eliglustatas yra stiprus ir specifinis gliukozilceramido sintazės inhibitorius, kuris GD1 sergančių pacientų organizme veikia kaip substratą mažinantis gydymas (SMG). SMG siekiama sumažinti pagrindinio substrato gliukozilceramido (GL-1) sintezės spartą, kad atitiktų jo sutrikusio katabolizmo spartą GD1 sergančių pacientų organizme, taip išvengiant gliukozilceramido kaupimosi ir palengvinant ligos kliniškes apraiškas.

Farmakodinaminis poveikis

Klinikiniuose tyimuose daugumos pirmiau negydytų GD1 sergančių pacientų GL-1 kiekis kraujo plazmoje buvo padidėjęs, o pavartojus eliglustato – sumažėjo. Be to, klinikiniame tyrime daugumos GD1 sergančių pacientų, kuriems pastoviai taikyta pakeičiamoji fermentų terapija (PFT) (t.y. jau pasiekusių PFT gydymo tikslus prieš pradedant eliglustato vartojimą), GL-1 kiekis kraujo plazmoje atitiko normą, o pavartojus eliglustato – sumažėjo.

Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

Rekomenduojami dozavimo režimai (žr. 4.2 skyrių) paremti arba FK/FD duomenų iš dozės titravimo režimų, taikytų atliekant klinikinius tyrimus VM ir EM, arba fiziologiškai paremtų FK duomenų SM modeliavimu.

Pagrindinis eliglustato tyrimas, kuriame dalyvavo pirmiau negydyti GD1 sergantys pacientai – tyrimas 02507 (ENGAGE)

02507 tyrimas buvo atliktas atsitiktinės atrankos būdu, dvigubai koduotas, placebo kontroliuojamas, daugiacentris klinikinis tyrimas, kuriame dalyvavo 40 GD1 sergančių pacientų. Eliglustato grupėje 3 (15 %) pacientai vartojo pradinę 42 mg eliglustato dozę du kartus per parą 9 mėnesių pagrindinės analizės laikotarpiu, o 17-kai (85 %) pacientų dozė buvo didinama iki 84 mg du kartus per parą, remiantis žemiausia koncentracija kraujo plazmoje.

5 lentelė. Pokyčiai nuo pradinio įvertinimo iki 9-o mėnesio (pagrindinės analizės laikotarpiu), užregistruoti GD1 sergantiems pirmiau negydytiems pacientams, 02507 tyrime vartojusiems eliglustato

		Placebas* (n = 20) ^a	Eliglustat as (n = 20) ^a	Skirtumas (Eliglustatas – placebas) [95 % PI]	p vertė ^b
Procentinis blužnies tūrio pokytis NK (%) (pagrindinė vertinamoji baigtis)		2,26	–27,77	–30,0 [–36,8, –23,2]	< 0,0001
Absoliutus hemoglobino kiekio pokytis (antrinė vertinamoji baigtis)	(g/dl)	–0,54	0,69	1,22 [0,57, 1,88]	0,0006
	(mmo/l)	–0,34	0,43	0,76 [0,35, 1,17]	
Procentinis kepenų tūrio pokytis NK (%) (antrinė vertinamoji baigtis)		1,44	–5,20	–6,64 [–11,37, –1,91]	0,0072
Procentinis trombocitų skaičiaus pokytis (%) (antrinė vertinamoji baigtis)		–9,06	32,00	41,06 [23,95, 58,17]	< 0,0001

NK = normą atitinkančios vertės kartotinis, PI = patikimumo intervalas

^a Per pradinį įvertinimą vidutinis blužnies tūris atitinkamai placebo ir eliglustato grupėse buvo 12,5 ir 13,9 NK, o vidutinis kepenų tūris abiejose grupėse – 1,4 NK. Vidutinis hemoglobino kiekis atitinkamai buvo 12,8 g/dl (7,954 mmol/l) ir 12,1 g/dl (7,51 mmol/l), o trombocitų skaičius – 78,5 ir 75,1 x 10⁹/l.

^b Įverčiai ir p vertės paremtos modeliu ANCOVA

* Visi pacientai, kurie po 9-o mėnesio buvo pradėti gydyti eliglustatu.

Atvirojo ilgalaikio gydymo eliglustatu tyrimo (pratęsimo fazės) metu visiems pacientams, kurių surinkti visi duomenys, toliau vartojusiems eliglustato, buvo stebimas besitęsiantis pagerėjimas visos pratęsimo fazės metu. Toliau pateiktų vertinamųjų baigčių rezultatai (lyginant su pradiniu įvertinimu) po 18 mėnesių, 30 mėnesių ir 4,5 metų gydymo eliglustatu buvo: absoliutus hemoglobino kiekio pokytis 1,1 g/dl (1,03) [0,68 mmol/l (0,64); n=39], 1,4 g/dl (0,93) [0,87 mmol/l (0,58); n=35] ir 1,4 g/dl (1,31) [0,87 mmol/l (0,81); n=12]; vidutinis trombocitų skaičiaus padidėjimas (mm³) 58,5% (40,57%) [n=39], 74,6% (49,57%) [n=35] ir 86,8% (54,20%) [n=12]; vidutinis blužnies tūrio sumažėjimas (NK) 46,5% (9,75%) [n=38], 54,2% (9,51%) [n=32] ir 65,6% (7,43%) [n=13]; ir vidutinis kepenų tūrio sumažėjimas (NK) 13,7% (10,65%) [n=38], 18,5% (11,22 %) [n=32] ir 23,4% (10,59%) [n=13].

Ilgalaikės klinikinės baigtys pirmiau negydytiems GDI sergantiems pacientams – 304 tyrimas

304 tyrimas – tai vienos grupės, atviras, daugiacentris eliglustato tyrimas, kuriame dalyvavo 26 pacientai, iš jų 19 pacientų užbaigė 4 metų trukmės gydymo laikotarpį. 15 (79 %) iš šių pacientų dozė buvo didinama iki 84 mg eliglustato du kartus per parą; 4 (21 %) pacientai ir toliau vartojo po 42 mg du kartus per parą.

Šiame tyrime 18 pacientų užbaigė 8-erius metus trukusį gydymą. Iš šių pacientų vienam pacientui (6 %) ir toliau buvo didinama dozė iki 127 mg du kartus per parą. 14 (78 %) toliau vartojo po 84 mg eliglustato du kartus per parą. 3 pacientai (17 %) toliau vartojo po 42 mg du kartus per parą. Po 8 metų 16 pacientų buvo atliktas veiksmingumo vertinamosios baigties įvertinimas.

Per 8 metų trukmės gydymo laikotarpį eliglustato vartojusiems tiriamiesiems pasireiškė ilgalaikis organų tūrio ir hematologinių parametrų pagerėjimas (žr. 6 lentelę).

6 lentelė. Pokytis nuo pradinio įvertinimo iki 8-ų metų 304 tyrimo metu

	N	Pradinė vertė (vidurkis)	Pokytis nuo pradinio įvertinimo (vidurkis)	Standartinis nuokrypis
Blužnies tūris (NK)	15	17,34	-67,9 %	17,11
Hemoglobino kiekis	16	11,33	2,08	1,75
		7,04	1,29	1,09
Kepenų tūris (NK)	15	1,60	-31,0 %	13,51
Trombocitų skaičius (x10 ⁹ /l)	16	67,53	109,8 %	114,73

NK = normą atitinkančios vertės kartotinis

Pagrindinis eliglustato tyrimas, kuriame dalyvavo nuo PFT perėję GDI sergantys pacientai – 02607 tyrimas (ENCORE)

02607 tyrimas buvo atliktas atsitiktinės atrankos būdu, atvirasis, aktyviu preparatu kontroliuojamas, ne mažesnio veiksmingumo nustatymo, daugiacentris klinikinis tyrimas, kuriame dalyvavo 159 pacientai, pirmiau stabilizuoti taikant PFT. Eliglustato grupėje 12 mėnesių trukmės pagrindinės analizės laikotarpiu 34 (32 %) pacientams dozė buvo didinama iki 84 mg eliglustato du kartus per parą, 51 (48 %) pacientui – iki 127 mg du kartus per parą, o 21 (20 %) pacientas toliau vartojo 42 mg du kartus per parą.

Remiantis jungtiniais visų šiame tyrime tirtų dozių duomenimis, eliglustatas atitiko šiame tyrime nustatytus kriterijus, kad būtų nustatyta, jog jis nėra mažiau veiksmingas negu imiglicerazė palaikant paciento stabilumą. Po 12 mėnesių vartojimo procentinė dalis pacientų, atitinkančių pagrindinę

kombinuotą vertinamąją baigtį (sudarytą iš visų keturių 7 lentelėje paminėtų komponentų), eliglustato grupėje buvo 84,8 % [95 % pasikliautinis intervalas 76,2 % - 91,3 %], palyginti su 93,6 % [95 % pasikliautinis intervalas 82,5 % - 98,7 %] imigliucerazės grupėje. Iš pacientų, neatitinkančių atskirų komponentų stabilumo kriterijų, 12 iš 15 eliglustato vartojusių pacientų ir 3 iš 3 imigliucerazės vartojusių pacientų atitiko GD1 gydymo tikslus.

Tarp grupių nebuvo kliniškai reikšmingų bet kurio iš keturių individualių ligos parametrų skirtumų (žr. 7 lentelę).

**7 lentelė. Pokytis nuo pradinio įvertinimo iki 12-to mėnesio (pagrindinės analizės laikotarpis),
GD1 sergantiems pacientams, perėjusiems prie eliglustato 02607 tyrime**

		Imigliucerezė (n = 47)** Vidurkis [95 % PI]	Eliglustatas (n = 99) Vidurkis [95 % PI]
Blužnies tūris			
Procentinė pacientų, kurių blužnies tūris stabilus, dalis* ^a		100 %	95,8 %
Procentinis blužnies tūrio pokytis NK (%)*		–3,01 [–6,41, 0,40]	–6,17 [–9,54, -2,79]
Hemoglobino kiekis			
Procentinė pacientų, kurių hemoglobino kiekis stabilus, dalis ^a		100 %	94,9 %
Absoliutus hemoglobi no kiekio pokytis	(g/dl)	0,038 [–0,16, 0,23]	–0,21 [–0,35, –0,07]
	(mmol/l)	0,024 [-0,099, 0,14]	–0,13 [–0,22, –0,043]
Kepenų tūris			
Procentinė pacientų, kurių kepenų tūris stabilus, dalis ^a		93,6 %	96,0 %
Procentinis kepenų tūrio pokytis NK (%)		3,57 [0,57, 6,58]	1,78 [–0,15, 3,71]
Trombocitų skaičius			
Procentinė pacientų, kurių trombocitų skaičius stabilus, dalis ^a		100 %	92,9 %
Procentinis trombocitų skaičiaus pokytis (%)		2,93 [–0,56, 6,42]	3,79 [0,01, 7,57]

NK = normą atitinkančios vertės kartotinis, PI = patikimumo intervalas

* Neįtraukti pacientai, kuriems visiškai pašalinta blužnis.

** Visi pacientai, kurie po 52 savaičių perėjo prie gydymo eliglustatu.

^a Stabilumo kriterijai remiantis pokyčiais nuo pradinio įvertinimo iki 12 mėnesių: hemoglobino kiekio sumažėjimas $\leq 1,5$ g/dl (0,93 mmol/l), trombocitų skaičiaus sumažėjimas ≤ 25 %, kepenų tūrio padidėjimas ≤ 20 % ir blužnies tūrio padidėjimas ≤ 25 %.

Visų pacientų skaičius (N) = protokolo populiacija.

Atvirojo ilgalaikio gydymo eliglustatu periodo metu (tyrimo pratęsimo laikotarpiu) procentinė dalis pacientų, apie kuriuos sukaupiti išsamūs duomenys, atitinkančių kombinuotą stabilumo vertinamąją baigtį, po 2 Cerdelga vartojimo metų išliko 84,6 % (n=136), po 3 metų 84,4 % (n=109) ir 91,1 % (n=45) po 4 metų. Dauguma pacientų tyrimo pratęsimo laikotarpiu nutraukė vartojimą po perėjimo prie komercinio produkto po 3-čių metų. Individualūs blužnies tūrio, kepenų tūrio, hemoglobino kiekio ir trombocitų skaičiaus ligos parametrai liko stabilūs visus 4 metus (žr. 8 lentelę).

8 lentelė. Pokytis nuo 12-to mėnesio (pagrindinės analizės laikotarpio) iki 48-to mėnesio GD1 sergantiems pacientams, ilgalaikio gydymo eliglustatu laikotarpiu 02607 tyrime

		2-ieji metai		3-ieji metai		4-ieji metai	
		Imigliuceražė /Eliglustatas ^a Vidurkis [95 % PI]	Eliglustatas ^b Vidurkis [95 % PI]	Imigliuceražė /Eliglustatas ^a Vidurkis [95 % PI]	Eliglustatas ^b Vidurkis [95 % PI]	Imigliuceražė /Eliglustatas ^a Vidurkis [95 % PI]	Eliglustatas ^b Vidurkis [95 % PI]
Pacientai metų pradžioje (N)		51	101	46	98	42	96
Pacientai metų pabaigoje (N)		46	98	42	96	21	44
Pacientai su turimais duomenimis (N)		39	97	16	93	3	42
Blūznies tūris							
Pacientai, kurių blūznies tūris stabilus (%)*		31/33 (93,9) [0,798, 0,993]	69/72 (95,8) [0,883, 0,991]	12/12 (100,0) [0,735, 1,000]	65/68 (95,6) [0,876, 0,991]	2/2 (100,0) [0,158, 1,000]	28/30 (93,3) [0,779, 0,992]
Blūznies tūrio pokytis NK (%)*		-3,946[-8,80, 0,91]	-6,814[-10,61, -3,02]	-10,267[-20,12, -0,42]	-7,126[-11,70, -2,55]	-27,530[-89,28, 34,22]	-13,945[-20,61, -7,28]
Hemoglobino kiekis							
Pacientai, kurių hemoglobino kiekis stabilus (%)		38/39 (97,4) [0,865, 0,999]	95/97 (97,9) [0,927, 0,997]	16/16 (100,0) [0,794, 1,000]	90/93 (96,8) [0,909, 0,993]	3/3 (100,0) (0,292, 1,000]	42/42 (100,0) [0,916, 1,000]
Hemoglobino kiekio pokytis nuo pradinio įvertinimo	(g/dl)	0,034[-0,31, 0,38]	-0,112[-0,26, 0,04]	0,363[-0,01, 0,74]	-0,103[-0,27, 0,07]	0,383[-1,62, 2,39]	0,290[0,06, 0,53]
	(mmol/l)	0,021[-0,19, 0,24]	-0,077[-0,16, 0,025]	0,23[-0,006, 0,46]	-0,064[-0,17, 0,043]	0,24 [-1,01, 1,48]	0,18 [0,0374, 0,33]
Kepenų tūris							
Pacientai, kurių kepenų tūris stabilus (%)		38/39 (97,4) (0,865, 0,999)	94/97 (96,9) (0,912, 0,994)	15/16 (93,8) [0,698, 0,998]	87/93 (93,5) (0,865, 0,976)	3/3 (100,0) [0,292, 1,000]	40/42 (95,2) [0,838, 0,994]
Kepenų tūrio pokytis nuo pradinio įvertinimo NK (%)		0,080[-3,02, 3,18]	2,486[0,50, 4,47]	-4,908[-11,53, 1,71]	3,018[0,52, 5,52]	-14,410[-61,25, 32,43]	-1,503[-5,27, 2,26]
Trombocitų skaičius							
Pacientai, kurių trombocitų skaičius stabilus (%)		33/39 (84,6) [0,695, 0,941]	92/97 (94,8) [0,884, 0,983]	13/16 (81,3) [0,544, 0,960]	87/93 (93,5) [0,865, 0,976]	3/3 (100,0) [0,292, 1,000]	40/42 (95,2) [0,838, 0,994]
Trombocitų skaičiaus pokytis (%)		-0,363[-6,60, 5,88]	2,216[-1,31, 5,74]	0,719[-8,20, 9,63]	5,403[1,28, 9,52]	-0,163[-35,97, 35,64]	7,501[1,01, 13,99]
Kombinuota stabilumo vertinamoji baigtis							
Stabilūs pacientai, gydomi eliglustatu (%)		30/39 (76,9) [0,607, 0,889]	85/97 (87,6) [0,794, 0,934]	12/16 [0,476,	80/93 (86,0) [0,773, 0,923]	3/3 (100,0) [0,292, 1,000]	38/42 (90,5) [0,774, 0,973]

NK = normą atitinkančios vertės kartotinis, PI = patikimumo intervalas

* Neįtraukti pacientai, kuriems visiškai pašalinta blužnis

a Imiglicerazė / Eliglustatas – nuo pradžių paskirti gauti imiglicerazę

b Eliglustatas – nuo pradžių paskirti gauti eliglustato

Klinikinė patirtis, gydant pagal CYP2D6 SM ir YSM

Gydymo eliglustatu patirtis yra ribota, skiriant šio preparato SM arba YSM. Trijų klinikinių tyrimų pagrindinės analizės laikotarpiais iš viso eliglustatu buvo gydyti 5 SM ir 5 YSM. Visiems SM buvo skiriama 42 mg eliglustato dozė du kartus per parą, ir keturiems iš jų (80 %) buvo nustatytas pakankamas klinikinis atsakas. Daugumai YSM (80 %) dozė buvo padidinta iki 127 mg eliglustato du kartus per parą, visiems jiems nustatytas pakankamas klinikinis atsakas. Vienam YSM, kuris vartojo 84 mg du kartus per parą, pakankamas atsakas nepasireiškė.

Tikėtina ekspozicija, skiriant 84 mg eliglustato vieną kartą per parą SM, turėtų būti panaši į ekspoziciją, kuri stebima pagal CYP2D6 VM, vartojant po 84 mg eliglustato du kartus per parą. YSM gali nesusidaryti pakankama koncentracija, kad būtų pasiektas gydymasis poveikis. YSM dozavimo rekomendacijų pateikti negalima.

Poveikis skeleto patologijai

02507 tyrime praėjus 9 gydymo mėnesiams Gošė (*Gaucher*) ląstelių infiltracija į kaulų čiulpus, kaip nustatyta pagal bendrą kaulų čiulpų slopinimo (*Bone Marrow Burden*, BMB) įvertį (nustatytą atlikus stuburo juosmeninės dalies ir šlaunikaulio MRT), vidutiniškai sumažėjo 1,1 balo ($n = 19$) eliglustatu gydytiems pacientams, lyginant su placebo gavusiais pacientais, kuriems pokyčio nebuvo ($n = 20$). Penki eliglustatu gydyti pacientai (26 %) pasiekė mažiausiai 2 balų bendro BMB įverčio sumažėjimą.

Po 18 ir 30 mėnesių gydymo BMB įvertis atitinkamai sumažėjo vidutiniškai 2,2 balo ($n = 18$) ir 2,7 balo ($n = 15$) pacientams, kurie nuo pat pradžių buvo atsitiktine tvarka paskirti gauti eliglustato, lyginant su 1 balo sumažėjimu ($n = 20$) ir 0,8 balo sumažėjimu ($n = 16$) tiems, kurie nuo pradžių atsitiktine tvarka buvo paskirti gauti placebo.

Po 18 mėnesių gydymo eliglustatu atvirojo tyrimo pratęsimo fazės metu vidutinis stuburo juosmeninės dalies kaulų mineralinio tankio T-įvertis (standartinis nuokrypis, SN) padidėjo nuo $-1,14$ ($1,0118$) pradinio įvertinimo metu ($n = 34$) iki $-0,918$ ($1,1601$) ($n = 33$) normaliame intervale. Po 30 mėnesių ir 4,5 metų gydymo T-įvertis atitinkamai padidėjo iki $-0,722$ ($1,1250$) ($n=27$) ir $-0,533$ ($0,8031$) ($n=9$).

304 tyrimo rezultatai rodo, kad skeleto būklės pagerėjimas išlieka arba toliau gerėja bent jau 8 gydymo eliglustatu metus.

Tyrimo 02607 metu stuburo juosmeninės dalies ir šlaunikaulio kaulų mineralinio tankio T ir Z įverčiai išliko normalūs 4 metus eliglustatu gydytiems pacientams.

Elektrokardiografinis vertinimas

Vartojant vienkartinės iki 675 mg dozes, kliniškai reikšmingo QTc pailginančio eliglustato poveikio nenustatyta.

Pagal širdies susitraukimų dažnį pakoreguotas QT intervalas, naudojant pataisą pagal Fridericia formulę (QTcF), buvo vertinamas atliktame atsitiktinės atrankos būdu, placebo ir aktyviu preparatu (moksifloksacinu 400 mg) kontroliuojamame, kryžminiame, vienkartinių dozių tyrime, kuriame dalyvavo 47 sveiki savanoriai. Šiame tyrime, kuriame buvo pademonstruotas gebėjimas nustatyti nedidelį poveikį, viršutinė vienosios 95 % patikimumo intervalo riba didžiausiam pagal placebo ir pradinį įvertinimą pakoreguotam QTcF buvo žemiau 10 ms (riba, kuri pasiekus reikalinga priežiūra). Nors aiškaus poveikio širdies susitraukimų dažniui nebuvo, nustatytas su koncentracija susijęs PR, QRS ir QT (koreguoto) intervalų pokyčio nuo pradinio įvertinimo, pakoreguoto pagal placebo, padidėjimas. Remiantis FK/FD modeliavimu tikėtina, kad dėl 11 kartų didesnių už numatomą žmogaus C_{max} eliglustato koncentracijų kraujo plazmoje PR, QRS ir QTcF intervalai vidutiniškai

(viršutinė 95 % patikimumo intervalo riba) padidėtų atitinkamai 18,8 (20,4), 6,2 (7,1) ir 12,3 (14,2) ms.

Senyvi pacientai

Į klinikinius tyrimus buvo įtrauktas ribotas skaičius 65-erių metų (n=10) ir vyresnių pacientų. Reikšmingų veiksmingumo ir saugumo duomenų skirtumų tarp senyvų ir jaunesnių pacientų pastebėta nebuvo.

Vaikų populiacija

Pediatriniai pacientai (nuo 2 iki < 18 metų)

Tyrimas EFC13738 (ELIKIDS) yra tebevykstantis 3 fazės, atviras, dviejų kohortų daugiacentris tyrimas, kuriuo vertinama vien eliglustato (1 kohorta) ar kartu su imigliceraze vartojamo eliglustato (2 kohorta) saugumas ir farmakokinetika pediatriniais pacientams (nuo 2 iki mažiau kaip 18 metų amžiaus), sergantiems GD1 ir GD3. Į 1 kohortą įtraukti GD1 ir GD3 sergantys pacientai, kuriems PFT buvo skirta ne trumpiau kaip 24 mėnesius ir kurie pasiekė iš anksto numatytus gydomuosius tikslus hemoglobino kiekio (amžius nuo 2 iki < 12 metų: $\geq 11,0$ g/dl (6,827 mmol/l); amžius nuo 12 iki < 18 metų: $\geq 11,0$ g/dl (6,827 mmol/l) moterims ir $\geq 12,0$ g/dl (7,452 mmol/l) vyrams), trombocitų skaičiaus ($\geq 100\,000/\text{mm}^3$), blužnies tūrio (< 10,0 NK) ir kepenų tūrio (< 1,5 NK) atžvilgiu bei kuriems nėra su Gošė liga susijusios plaučių ligos, sunkios kaulų ligos ar išliekančios trombocitopenijos. Į 2 kohortą buvo įtraukti GD1 ir GD3 sergantys pacientai, kuriems, nepaisant ≥ 36 mėnesių taikomo gydymo PFT, buvo bent vienas sunkus klinikinis GD pasireiškimas (pvz., plaučių liga, simptominė kaulų liga ar išliekanti trombocitopenija).

1 kohortoje buvo 51 pacientas (n = 46 GD1 ir n = 5 GD3), 2 kohortoje buvo 6 pacientai (n = 3 GD1 ir n=3 GD3). Pacientams dozė buvo parenkama pagal numatomą CPY2D6 fenotipą (EM, VM, SM) ir kūno svorio kategoriją, vėliau galimai didinant dozę dėl kūno svorio padidėjimo ir mažesnės FK ekspozicijos (remiantis individualios ir pogrupio FK analizės rezultatais). Į tyrimą nebuvo įtrauktas nė vienas pacientas, tyrimo pradžioje svėręs mažiau kaip 15 kg. 52 savaitių trukmės laikotarpiu 28 pacientams (49,2 %) dozė buvo didinta bent vieną kartą.

Šio tyrimo metu nustatytos eliglustato saugumo savybės atitiko suaugusiesiems nustatytas eliglustato saugumo savybes, naujų nepageidaujamų reakcijų identifikuota nebuvo (žr. 4.8 skyrių).

Pagrindinė 1 kohortos vertinamoji veiksmingumo baigtis buvo hemoglobino kiekio (g/dl), trombocitų skaičiaus (%), blužnies tūrio (%) ir kepenų tūrio (%) pokytis nuo pradinių reikšmių iki 52 savaitių rodmenų (pagrindinės analizės laikotarpis). Daugumos tyrimo pacientų (96 %), kuriems buvo taikoma monoterapija eliglustatu, su Gošė liga susiję klinikiniai parametrai (9 lentelė) atitiko tyrimo pradžioje iš anksto nustatytus terapinius tikslus. Iš trijų jaunesnių nei 6 metų amžiaus pacientų, kuriems buvo taikoma monoterapija eliglustatu, dviems gydymas buvo pakeistas į imiglicerazę. 1 kohortoje 47 iš 51 paciento 52 savaites buvo gydomi eliglustato monoterapija.

Keturiems pacientams (n = 2 GD1, n = 2 GD3) gydymą reikėjo keisti į imiglicerazę dėl su Gošė liga susijusių klinikinių parametru pablogėjimo. Iš šių 4 pacientų vienas (GD3) dalyvavimą tyrime nutraukė, o 3 buvo pradėtas gelbstimasis gydymas. Be to, vienas (GD1) iš 3 pacientų, kuriems buvo pradėtas gelbstimasis gydymas, iš tyrimo pasitraukė pagrindinės analizės laikotarpiu.

Iš penkių GD3 sergančių pacientų, kuriems buvo taikoma monoterapija eliglustatu, vienas dalyvavimą tyrime nutraukė dėl COVID-19, o 2 pacientai atitiko gelbstimojo gydymo skyrimo kriterijus; vienas iš dviejų pacientų, kurie atitiko gelbstimojo gydymo skyrimo kriterijus, dalyvavimą tyrime nutraukė, o kitas baigė pagrindinės analizės laikotarpį gaudamas gelbstimąjį gydymą, kaip nurodyta anksčiau. Eliglustato monoterapijos veiksmingumo duomenys vaikams, kurie yra jaunesni kaip 6 metų (n = 3) ir kurie serga GD3 (n = 5), yra riboti; kliniškai reikšmingos išvados padaryti negalima.

Pagrindinė 2 kohortos vertinamoji veiksmingumo baigtis buvo procentinė dalis pacientų, kuriems po 52 savaitių trukmės gydymo palengvėjo sunkus (-ūs) ligos pasireiškimas (-i), dėl kurio (-ių) jie buvo

įtraukti į 2 kohortą. Vertinant kombinuotosios terapijos veiksmingumą, 4 iš 6 pacientų nepasiekė pagrindinės vertinamosios baigties; išvados dėl kombinuotosios terapijos taikymo vaikų populiacijoje daryti negalima.

9 lentelė. Pokytis nuo pradinių reikšmių iki 52 savaitės rodmenų (pagrindinės analizės laikotarpis) GD sergantiems pacientams, kuriems taikyta monoterapija eliglустatu (1 kohorta) EFC13738 tyrime

Amžius (metai) [n]	Su Gošė liga susiję klinikiniai parametrai	Vidurkis (SN) tyrimo pradžioje	Vidurkis (SN) 52 savaitę	Vidutinis pokytis (SN)
Nuo 2 iki < 6 [n = 3]	Hemoglobino kiekis (g/dl) (mmol/l)	12,25 (0,76) 7,61 (0,47)	11,93 (0,60) 7,41 (0,37)	-0,32 g/dl (0,20) -0,25 mmol/l (0,01)
GD1: n = 2 GD3: n = 1	Trombocitų skaičius (x10 ⁹ /l)	261,50 (59,33)	229,33 (90,97)	-12,19% (26,05)
	Blužnies tūris (NK)	3,84 (1,37)	5,61 (2,56)	42,12% (16,64)
	Kepenų tūris (NK)	1,22 (0,27)	1,43 (0,02)	21,23% (26,97)
Nuo 6 iki < 12 [n = 15]	Hemoglobino kiekis (g/dl) (mmol/l)	13,70 (1,17) 8,51 (0,73)	13,21 (1,22) 8,2 (0,76)	-0,49 g/dl (1,17) -0,3 mmol/l (0,73)
GD1: n = 14 GD3: n = 1	Trombocitų skaičius (x10 ⁹ /l)	216,40 (51,80)	231,73 (71,62)	7,25% (20,50)
	Blužnies tūris (NK)	3,01 (0,86)	2,93 (0,82)	0,11% (19,52)
	Kepenų tūris (NK)	1,02 (0,20)	1,03 (0,16)	2,22% (13,86)
Nuo 12 iki < 18 [n = 33]	Hemoglobino kiekis (g/dl) (mmol/l)	13,75 (0,97) 8,54 (0,60)	13,37 (1,20) 8,3 (0,75)	-0,38 g/dl (1,01) -0,24 mmol/l (0,63)
GD1: n = 30 GD3: n = 3	Trombocitų skaičius (x10 ⁹ /l)	210,64 (49,73)	177,11 (50,92)	-14,36% (20,67)
	Blužnies tūris (NK)	3,48 (1,78)	3,41 (1,65)	1,79% (26,11)
	Kepenų tūris (NK)	0,93 (0,16)	0,92 (0,18)	-1,47% (10,39)

Europos vaistų agentūra atleido nuo įpareigojimo pateikti 2 tipo Gošė ligos gydymo eliglустatu tyrimų su visais vaikų populiacijos pogrupiais duomenis (vartojimo vaikams informacija pateikiama 4.2 skyriuje).

5.2 Farmakokinetinės savybės

Absorbcija

Vidurinis laikas, per kurį atsiranda didžiausia koncentracija kraujo plazmoje, yra nuo 1,5 iki 6 val. po pavartojimo. Dėl reikšmingo metabolizmo pirmojo prasiskverbimo per kepenis metu išgerto preparato biologinis prieinamumas yra mažas (< 5 %). Eliglустatas yra P-gp išmetimo nešiklio substratas. Maistas nedaro kliniškai reikšmingo poveikio eliglустato farmakokinetikai. Pakartotinai vartojant 84 mg eliglустato dozę du kartus per parą ne silpniems metabolizuotojams (SM) ir kartą per parą SM, pusiausvyrinė apykaita nusistovėjo per 4 paras. Akumuliacijos rodiklis buvo 3 arba mažesnis.

Pasiskirstymas

Su žmogaus kraujo plazmos baltymais eliglустatas jungiasi vidutiniškai (nuo 76 iki 83 %) ir daugiausia pasiskirsto plazmoje. Sušvirkštus į veną, pasiskirstymo tūris buvo 816 l. Vadinasi, preparatas žmogaus audiniuose pasiskirsto plačiai. Ikiklininiai tyrimai parodė, kad eliglустatas plačiai pasiskirsto audiniuose, įskaitant kaulų čiulpus.

Biotransformacija

Eliglustatas yra ekstensyviai metabolizuojamas esant dideliame klirensui, daugiausia CYP2D6 ir šiek tiek mažiau CYP3A4. Pagrindiniai eliglustato metabolizmo keliai apima nuseklią oktanoilo dalies oksidaciją, po kurios vyksta 2,3-dihidro-1,4-benzodioksano dalies oksidacija, arba abiejų kelių derinys, susidarant keliems oksidaciniams metabolitams.

Eliminacija

Pavartojus per burną, didžioji dalis išgertos dozės išsiskiria su šlapimu (41,8 %) ir išmatomis (51,4 %), daugiausia metabolitų pavidalu. Sušvirkštus į veną, eliglustato suminis organizmo klirensas buvo 86 l/h. Pakartotinai geriant 84 mg eliglustato dozę du kartus per parą, jo pusinės eliminacijos trukmė – maždaug 4–7 val. ne silpniems metabolizuotojams ir 9 valandos SM

Ypatingos populiacijos

CYP2D6 6 fenotipas

Populiacinės farmakokinetikos analizė parodė, kad pagal genotipą tikėtinas CYP2D6 fenotipas yra svarbiausias farmakokinetinį kintamumą lemiantis veiksnys. Asmenims, kurie pagal tikėtiną fenotipą yra pagal CYP2D6 silpni metabolizuotojai (maždaug nuo 5 % iki 10 % populiacijos), nustatyta didesnė eliglustato koncentracija negu asmenims, kurie pagal CYP2D6 yra vidutiniškai ir ekstensyvūs metabolizuotojai.

Lytis, kūno svoris, amžius ir rasė

Remiantis populiacinės farmakokinetikos analize, lytis, kūno svoris, amžius ir rasė eliglustato farmakokinetikos neveikia arba veikia silpnai.

Vaikų populiacija

Vaikams, kuriems dozavimo schema buvo paremta kūno svoriu (žr. 4.2 skyrių), ekspozicija ($C_{\max}$ ir AUC) nusistovėjus pusiausvyrinei apykaitai atitiko suaugusiems pacientams stebėtas ribas.

Kepenų funkcijos sutrikimas

Lengvo ir vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimo poveikis buvo tiriamas vienkartinėmis dozėmis I fazės tyrimo metu. Po vienkartinės 84 mg dozės skyrimo, eliglustato $C_{\max}$ ir AUC buvo 1,2 bei 1,2 karto didesni CYP2D6 ekstensyviems metabolizuotojams (EM), kuriems yra lengvas kepenų funkcijos sutrikimas, ir 2,8 bei 5,2 karto didesni CYP2D6 EM, kuriems yra vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimas, palyginus su sveikais CYP2D6 EM.

Po kartotinių 84 mg eliglustato dozių, vartojamų 2 kartus per parą, skyrimo prognozuojama, kad $C_{\max}$ ir AUC₀₋₁₂ bus 2,4 ir 2,9 karto didesni CYP2D6 EM, kuriems yra lengvas kepenų funkcijos sutrikimas, ir 6,4 ir 8,9 karto didesni CYP2D6 EM, kuriems yra vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimas, palyginus su sveikais CYP2D6 EM.

Spėjama, kad po kartotinių 84 mg kartą per parą eliglustato dozių skyrimo $C_{\max}$ ir AUC₀₋₂₄ bus 3,1 ir 3,2 karto didesni CYP2D6 EM, kuriems yra vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimas, lyginant su sveikais CYP2D6 EM, vartojančiais po 84 mg eliglustato du kartus per parą (žr. 4.2 ir 4.4 skyrius).

Dėl ribotų arba nesamų vienkartinėmis dozėmis tyrimų duomenų negalima buvo prognozuoti, kokia pusiausvyros apykaitos kraujo plazmoje farmakokinetikos ekspozicija bus CYP2D6 VM ir SM, kuriems yra lengvas ir vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimas, organizme. Sunkaus kepenų funkcijos sutrikimo poveikis nebuvo tirtas jokiems asmenims su koku nors nustatytu CYP2D6 fenotipu (žr. 4.2, 4.3 ir 4.4 skyrius).

Inkstų funkcijos sutrikimas

Sunkaus inkstų funkcijos sutrikimo poveikis buvo tiriamas vienkartinėmis dozėmis I fazės tyrimo metu. Po vienkartinės 84 mg dozės skyrimo eliglustato $C_{\max}$ ir AUC buvo panašūs, lyginant CYP2D6 EM, kuriems buvo sunkus inkstų funkcijos sutrikimas, ir sveikus CYP2D6 EM.

Duomenys apie pacientus, kuriems yra GSIL, ir CYP2D6 VM bei SM, kuriems yra sunkus inkstų funkcijos sutrikimas, yra riboti ar jų nėra (žr. 4.2 skyrių).

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Pagrindiniai eliglustato organai taikiniai toksikologijos tyrimuose yra virškinimo traktas, limfoidiniai organai, kepenys (tik žiurkėms) ir reprodukcijos sistema (tik žiurkių patinams). Atliekant toksikologijos tyrimus eliglustato poveikis buvo grįžtamas, uždelsto ar pasikartojančio toksiškumo nenustatyta. Lėtinio toksinio poveikio tyrimų su žiurkėmis ir šunimis metu saugumo ribos svyravo nuo 8 iki 15 kartų, remiantis bendra ekspozicija kraujo plazmoje ir nuo 1 iki 2 kartų, remiantis nesusijungusio preparato (laisvosios frakcijos) ekspozicija plazmoje.

Eliglustatas nedaro poveikio centrinės nervų sistemos (CNS) ar kvėpavimo funkcijoms. Ikiklinikiniuose tyrimuose nustatytas nuo koncentracijos priklausomas poveikis širdžiai: žmogaus širdies jonų kanalų, įskaitant kalio, natrio ir kalcio, slopinimas esant ≥ 7 kartus didesnei už tikėtiną žmogaus $C_{\max}$ koncentracijai; natrio jonų kanalų medijuotas poveikis *ex-vivo* elektrofiziologijos šunų *Purkinje* skaidulų tyrime (esant koncentracijai, 2 kartus didesnei už numatomą žmogaus kraujo plazmoje nesusijungusio preparato $C_{\max}$) ir QRS bei PR intervalų pailgėjimas anestezuotų šunų telemetrijos ir širdies laidumo tyrimuose, poveikį nustačius esant koncentracijai, 14 kartų didesnei už tikėtiną žmogaus bendrą $C_{\max}$ kraujo plazmoje arba 2 kartus didesnei už tikėtiną žmogaus kraujo plazmoje nesusijungusio preparato $C_{\max}$.

Atlikus standartinį genotoksiškumo tyrimų rinkinį, nenustatyta eliglustato mutageniškumo, o atlikus standartinius pelių ir žiurkių gyvenimo trukmės biologinius tyrimus – kancerogeninio poveikio. Kancerogeniškumo tyrimuose su pelėmis ir žiurkėmis eliglustato koncentracija atitinkamai buvo maždaug 4 ir 3 kartus didesnė negu vidutinė tikėtina žmogaus eliglustato suminė koncentracija kraujo plazmoje arba mažiau kaip 1 kartą didesnė, naudojant nesusijungusio preparato koncentraciją kraujo plazmoje.

Subrendusiems žiurkių patinams skiriant sistemiškai netoksiškas dozes poveikio spermos rodikliams nenustatyta. Esant 10 kartų didesnei už tikėtiną žmogaus ekspoziciją pagal AUC (sistemiškai toksiškai dozei), žiurkėms nustatytas grįžtamas spermatogenezės slopinimas. Atliekant kartotinių dozių toksiškumo tyrimus su žiurkėmis, esant 10 kartų didesnei už tikėtiną žmogaus ekspoziciją pagal AUC, nustatyta spermatogeninio epitelio degeneracija ir segmentinė hipoplazija.

Tiriant žiurkes nustatyta, kad eliglustatas ir jo metabolitai prasiskverbia per placentą. Po dozės praėjus 2 ir 24 valandoms embriono audiniuose nustatyta atitinkamai 0,034 % ir 0,013 % žymėto preparato.

Žiurkėms skiriant patelei toksiškas dozes, embrionams dažniau pasitaikė išsiplėtę smegenų skilveliai, normos neatitinkantis šonkaulių arba juosmens slankstelių skaičius, daugelis kaulų buvo prastai sukaulėję. Esant tinkamai klinicinei ekspozicijai (pagal AUC), žiurkių ir triušų embrionų ir vaisių vystymuisi poveikio nebuvo.

Laktacijos tyrimas su žiurkėmis parodė, kad 24 valandų po dozės laikotarpiu jaunikliai gavo 0,23 % žymėtos dozės. Tai rodo, kad eliglustatas ir (arba) su juo susijusios medžiagos išskiriamos į pieną.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Kapsulės turinys

Mikrokristalinė celiuliozė (E460)

Laktozė monohidratas

Hipromeliozė 15 mPa.S, 2910

Glicerolio dibehenatas

Kapsulės apvalkalas

21 mg kietoji kapsulė

Želatina (E441)

Kalio aliuminio silikatas (E555)

Titano dioksidas (E171)

84 mg kietoji kapsulė

Želatina

Kalio aliuminio silikatas (E555)

Titano dioksidas (E171)

Geltonasis geležies oksidas (E172)

Indigotinas (E132)

Spausdinimo rašalas:

Šelakas

Juodasis geležies oksidas (E172)

Propilenglikolis (E1520)

Koncentruotas amoniako tirpalas (E527)

6.2 Nesuderinamumas

Duomenys nebūtini.

6.3 Tinkamumo laikas

Cerdelga 21 kietosios kapsulės

2 metai

Cerdelga 84 kietosios kapsulės

3 metai

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Šiam vaistiniam preparatui specialių laikymo sąlygų nereikia.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

PETG/COC.PETG/PCTFE-aliuminio lizdinė plokštelė

Cerdelga 21 mg kietosios kapsulės

Kiekvienoje lizdinėje plokštelėje yra 14 kietųjų kapsulių.

Kiekvienoje pakuotėje yra 56 kietosios kapsulės.

Pakuotės dydis: 56 kietosios kapsulės 4 lizdinėse plokštelėse po 14 kapsulių kiekvienoje.

Cerdelga 84 mg kietosios kapsulės

Kiekvienoje lizdinėje plokštelėje-voke yra 14 kietųjų kapsulių.

Kiekvienoje pakuotėje yra 14, 56 arba 196 kietosios kapsulės.

Pakuočių dydžiai: 14 kietųjų kapsulių 1 lizdinėje plokštelėje-voke, 56 kietosios kapsulės 4 lizdinėse plokštelėse-vokuose, kuriuose yra po 14 kapsulių, arba 196 kietosios kapsulės 14-oje lizdinių plokštelių-vokų, kuriuose yra po 14 kapsulių.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. REGISTRUOTOJAS

Sanofi B.V.
Paasheuvelweg 25
1105 BP Amsterdam
Nyderlandai

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

Cerdelga 21 mg kietosios kapsulės

EU/1/14/974/004 56 kapsulės

Cerdelga 84 mg kietosios kapsulės

EU/1/14/974/001 – 56 kapsulės

EU/1/14/974/002 – 196 kapsulės

EU/1/14/974/003 – 14 kapsulių

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data 2015 m. sausio 19 d.

Paskutinio perregistravimo data 2019 m. gruodžio 16 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <https://www.ema.europa.eu/>.

II PRIEDAS

- A. GAMINTOJAI, ATSAKINGI UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI
REGISTRUOTOJUI**
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR
VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI
UŽTIKRINTI**

A. GAMINTOJAI, ATSAKINGI UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ

Gamintojų, atsakingų už serijų išleidimą, pavadinimai ir adresai

Cerdelga 21 mg kietosios kapsulės

Patheon France
40 Boulevard de Champaret,
Bourgoin Jallieu
38300
Prancūzija

Cerdelga 84 mg kietosios kapsulės

Sanofi Winthrop Industrie
30-36 avenue Gustave Eiffel
37100 Tours
Prancūzija

Sanofi Winthrop Industrie
1 rue de la Vierge
Ambares et Lagrave
33565 Carbon Blanc cedex
Prancūzija

Genzyme Ireland, Ltd
IDA Industrial Park
Old Kilmeaden Road,
Waterford Airija

Su pakuote pateikiamame lapelyje nurodomas gamintojo, atsakingo už konkrečios serijos išleidimą, pavadinimas ir adresas.

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

Receptinis vaistinis preparatas, kurio išrašymas ribojamas (žr. I priedo „Preparato charakteristikų santrauka“ 4.2 skyrių).

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI

• Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai (PASP)

Šio vaistinio preparato PASP pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatyta Sąjungos referencinių datų sąrašė (EURD sąrašė), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje.

D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI

• Rizikos valdymo planas (RVP)

Registruotojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti registracijos bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

- pareikalavus Valstybinei vaistų kontrolės tarnybai prie Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministerijos;
- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelį naudos ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.

- **Papildomos rizikos mažinimo priemonės**

Prieš pateikdamas Cerdelga į rinką kiekvienoje valstybėje narėje Registruotojas turi suderinti mokomosios programos turinį ir formatą, įskaitant ryšių priemones, paskirstymo sąlygas ir bet kokius kitus programos aspektus su nacionaline kompetentinga institucija.

Mokomąją programą siekiama sumažinti specifines saugumo problemas.

Registruotojas turi užtikrinti, kad kiekvienoje valstybėje narėje, kurioje tiekiamas Cerdelga, visi sveikatos priežiūros specialistai, kurie galės išrašyti Cerdelga, turės prieigą ar bus aprūpinti gydytojui skirta mokomąja medžiaga:

1. Gydytojui skirtoje mokomojoje medžiagoje yra:

- Preparato charakteristikų santrauka
- Vaistą skiriančio gydytojo vadovas
- Paciento įspėjamoji kortelė

Vaistą skiriančio gydytojo vadovą turi sudaryti šie pagrindiniai elementai:

- Cerdelga skirtas ilgalaikiam suaugusių pacientų, sergančių 1 tipo Gošė liga (GD1) gydymui. Taip pat Cerdelga skirtas GD1 sergančių vaikų, kurie yra 6 metų ir vyresni bei sveria ne mažiau kaip 15 kg, kurių būklė yra stabili, skiriant pakeičiamąjį gydymą fermentais (PGF), ir kurie pagal CYP2D6 yra silpni metabolizuotojai (SM), vidutiniškai metabolizuotojai (VM) arba ekstensyvūs metabolizuotojai, (EM), gydymui.
- Prieš pradedant gydymą Cerdelga, pacientams turi būti nustatytas genotipas, siekiant nustatyti CYP2D6 metabolizmo būklę. Cerdelga skirtas pacientams, kurie yra CYP2D6 SM, VM arba EM.
- Suaugusiems pacientams: rekomenduojama dozė CYP2D6 VM arba EM yra po 84 mg eliglustato du kartus per parą. Rekomenduojama dozė CYP2D6 SM yra 84 mg eliglustato vieną kartą per parą.
- Pacientams vaikams: CYP2D6 VM, EM ir SM rekomenduojamos dozės pateikiamos toliau.

Kūno svoris	CYP2D6 EM ir VM	CYP2D6 SM
≥ 50 kg	Po 84 mg du kartus per parą	84 mg vieną kartą per parą
Nuo 25 iki < 50 kg	Po 84 mg du kartus per parą	42 mg vieną kartą per parą
Nuo 15 iki < 25 kg	Po 42 mg du kartus per parą	21 mg vieną kartą per parą

- Pacientus reikia informuoti, kad nevartotų greipfrutų arba jų sulčių.
- Eliglustato negalima vartoti CYP2D6 VM ir EM, vartojantiems stiprų arba vidutinio stiprumo CYP2D6 inhibitorių kartu su stipriu arba vidutinio stiprumo CYP3A inhibitoriumi. Eliglustato taip pat negalima skirti CYP2D6 SM, vartojantiems stiprų CYP3A inhibitorių. Vartojant eliglustatą tokiomis sąlygomis pastebimai padidėja eliglustato koncentracija kraujo plazmoje. Tai gali šiek tiek pailginti PR, QRS bei QTc intervalus.
- Eliglustato vartojimas su stipriais CYP3A induktoriais iš esmės sumažina eliglustato ekspoziciją, kuri gali sumažinti gydymą poveikį, todėl vartoti kartu nerekomenduojama. Vidutinio stiprumo CYP3A inhibitoriaus vartojimas su eliglustatu esant SM nerekomenduojamas.

- Kai stiprus CYP2D6 inhibitorius vartojamas kartu su eliglustatu, VM ir EM eliglustato rekomenduojama vartoti vieną kartą per parą.
- Vaistinį preparatą reikia atsargiai skirti, kai pacientas vartoja vidutinio stiprumo CYP2D6 inhibitorius ir yra VM ir EM. Vaistinį preparatą reikia atsargiai skirti ir tuomet, kai VM bei EM vartoja stiprius arba vidutinio stiprumo CYP3A inhibitorius. Vaistinis preparatas turi būti atsargiai skiriamas tuomet, kai SM vartoja silpnus CYP3A inhibitorius.
- Cerdelga negalima vartoti CYP2D6 EM, kuriems yra sunkus kepenų funkcijos sutrikimas. CYP2D6 EM, kuriems yra lengvas ar vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimas ir kurie vartoja stiprius ar vidutinio stiprumo CYP2D6 inhibitorius, Cerdelga vartoti negalima.
- CYP2D6 EM, kuriems yra lengvas kepenų funkcijos sutrikimas ir kurie vartoja silpną CYP2D6 inhibitorių ar silpną, vidutinio stiprumo ir stiprų CYP3A inhibitorių, eliglustato rekomenduojama vartoti vieną kartą per parą.
- Cerdelga nerekomenduojama vartoti CYP2D6 VM arba SM, esant bet kokio laipsnio kepenų funkcijos sutrikimui.

Registruotojas turi užtikrinti, kad kiekvienoje valstybėje narėje, kurioje tiekiamas Cerdelga, visi pacientai ar jų globėjai, kurie tikėtina vartos Cerdelga, turėtų prieigą ar būtų aprūpinti pacientui skirtu informaciniu paketu.

2. Pacientui skirtame informaciniame pakete yra:

- Pakuotės lapelis
- Paciento įspėjamoji kortelė

Paciento **įspėjamąją kortelę** turi sudaryti šie pagrindiniai elementai:

Informacija sveikatos priežiūros specialistams:

- Šis pacientas vartoja eliglustatą (Cerdelga) 1 tipo Gošė ligai gydyti.
- Eliglustato negalima vartoti kartu su vaistais, kurie gali turėti įtakos kepenų fermentams, veikiantiems eliglustato metabolizmą. Taip pat paciento kepenų ar inkstų būklė gali turėti įtakos eliglustato metabolizmui.
- Vartojant eliglustatą kartu su tokiais preparatais ar kai eliglustatą vartoja pacientai, kurių kepenų ar inkstų funkcija sutrikusi, eliglustatas gali tapti mažiau veiksmingas arba jie gali padidinti eliglustato kiekį paciento kraujyje.

Informacija pacientui ar globėjui:

- Visada pasitarkite su gydytoju, kuris paskyrė eliglustatą, prieš pradėdami vartoti kitus vaistus.
- Nevartokite greipfrutų produktų.

• Įpareigojimas vykdyti poregistracines užduotis

Registruotojas per nustatytus terminus turi įvykdyti šias užduotis.

Aprašymas	Terminas
Siekiant ištirti ilgalaikį eliglustato saugumą pacientams, kuriems paskirtas eliglustatas, registruotojas turi sukurti papildomą registrą prie Tarptautinės Gošė Grupės Bendradarbiavimo (ICGG) Gošė registro saugumo duomenų pagal sutartą protokolą rinkimui.	2025 m. 3 ketvirtis

III PRIEDAS
ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

A. ŽENKLINIMAS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

IŠORINĖ DĖŽUTĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Cerdelga 21 mg kietosios kapsulės
eliglustatum

2. VEIKLIOJI MEDŽIAGA IR JOS KIEKIS

Kiekvienoje kapsulėje yra 21 mg eliglustato (tartrato pavidalu)

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje yra laktozės. Išsamesnė informacija pateikiama pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Kietoji kapsulė
56 kietosios kapsulės

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną.

Nuskaitykite QR kodą arba apsilankykite tinklalapyje <https://cerdelga.info.sanofi>.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITI SPECIALŪS ĮSPĖJIMAI (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. RĖGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

Sanofi B.V.
Paasheuvelweg 25
1105 BP Amsterdam
Nyderlandai

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/14/974/004

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Cerdelga 21 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

IŠORINĖ DĖŽUTĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Cerdelga 84 mg kietosios kapsulės
eliglustatum

2. VEIKLIOJI MEDŽIAGA IR JOS KIEKIS

Kiekvienoje kapsulėje yra 84 mg eliglustato (tartrato pavidalu)

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje yra laktozės. Išsamesnė informacija pateikiama pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Kietoji kapsulė

14 kietųjų kapsulių
56 kietosios kapsulės
196 kietosios kapsulės

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną.

Nuskaitykite QR kodą arba apsilankykite tinklalapyje <https://cerdelga.info.sanofi>.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITI SPECIALŪS ĮSPĖJIMAI (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. RĖGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

Sanofi B.V.
Paasheuvelweg 25
1105 BP Amsterdam
Nyderlandai

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/14/974/001 – 56 kapsulės
EU/1/14/974/002 – 196 kapsulės
EU/1/14/974/003 – 14 kapsulių

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Cerdelga 84 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

TARPINĖ INDIVIDUALI PAKUOTĖ LIZDINEI PLOKŠTELEI: DĖKLAS

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Cerdelga 84 mg kietosios kapsulės
eliglustatum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje kapsulėje yra 84 mg eliglustato (tartrato pavidalu)

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje yra laktozės. Išsamesnė informacija pateikiama pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

14 kietųjų kapsulių

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną.

Spauskite (1) ir tuo pat metu traukite (2).



6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITI SPECIALŪS ĮSPĖJIMAI (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

Sanofi B.V.
Paasheuvelweg 25
1105 BP Amsterdam
Nyderlandai

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS

EU/1/14/974/001 – 56 kapsulės
EU/1/14/974/002 – 196 kapsulės
EU/1/14/974/003 – 14 kapsulių

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Cerdelga 84 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS**18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS**

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ
JUOSTELIŲ**

LIZDINĖ PLOKŠTELĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Cerdelga 21 mg kietosios kapsulės
eliglustatum

2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS

Sanofi B.V.

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KITA

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ
JUOSTELIŲ**

LIZDINĖ PLOKŠTELĖ / VOKAS

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Cerdelga 84 mg kietosios kapsulės
eliglustatum

2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS

Sanofi B.V.

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KITA

B. PAKUOTĖS LAPELIS

Pakuotės lapelis: informacija pacientui

Cerdelga 21 mg kietosios kapsulės

Cerdelga 84 mg kietosios kapsulės

eliglustatas (*eliglustatum*)

▼ Vykdoma papildoma šio vaisto stebėsena. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Mums galite padėti pranešdami apie bet koki Jums pasireiškiantį šalutinį poveikį. Apie tai, kaip pranešti apie šalutinį poveikį, žr. 4 skyriaus pabaigoje.

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją arba vaistininką. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Cerdelga ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Cerdelga
3. Kaip vartoti Cerdelga
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Cerdelga
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra Cerdelga ir kam jis vartojamas

Cerdelga sudėtyje yra veikliosios medžiagos eliglustato ir jis yra skirtas ilgalaikiam 1 tipo Gošė liga sergančių suaugusių pacientų ir 6 metų bei vyresnių vaikų, kurie sveria ne mažiau kaip 15 kg, gydymui.

Cerdelga yra skirtas tiems vaikams, kurių liga kontroliuojama taikant pakeičiamąjį gydymą fermentais. Prieš pradėdant gydymą Cerdelga, gydytojas paprastu laboratoriniu tyrimu nustatys, ar šis vaistas tinka Jums arba Jūsų vaikui.

1 tipo Gošė liga yra reta, paveldima būklė, kuria sergant medžiaga, vadinama gliukozilceramidu, organizme veiksmingai nesuskaidoma. Todėl gliukozilceramidas kaupiasi blužnyje, kepenyse ir kauluose. Dėl šios medžiagos susikaupimo šie organai veikia netinkamai. Cerdelga sudėtyje yra veikliosios medžiagos eliglustato, kuris mažina gliukozilceramido gamybą ir neleidžia jam kauptis. Tai padeda ligos paveiktiems organams geriau veikti.

Šis vaistas įvairių žmonių organizmuose suskaidomas nevienoda sparta. Todėl šio vaisto kiekis įvairių pacientų kraujyje gali skirtis, ir tai gali turėti įtakos tam, kokį poveikį vaistas turės pacientui. Cerdelga skirtas vartoti pacientams, kurių organizme šis vaistas suskaidomas normalia sparta (vadinamiesiems vidutiniškiems metabolizuotojams ir ekstensyviems metabolizuotojams) arba lėtai (vadinamiesiems silpnaiems metabolizuotojams).

1 tipo Gošė liga yra visą gyvenimą trunkanti būklė, tad norėdami gauti didžiausią naudą iš šio vaisto, privalote toliau jį vartoti, kaip paskyrė gydytojas.

2. Kas žinotina prieš vartojant Cerdelga

Cerdelga vartoti draudžiama:

- jeigu yra alergija eliglustatui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje);
- jeigu Jūs esate vidutiniškas ar ekstensyvus metabolizuotojas ir Jūs vartojate vaistų, vadinamų stipriais arba vidutinio stiprumo CYP2D6 inhibitoriais (pvz., chinidino ir terbinafino) su stipriais arba vidutinio stiprumo CYP3A inhibitoriais (pvz., eritromicinu ir itrakonazolu). Šių vaistų derinys trikdytų Jūsų organizmo gebėjimą suskaidyti Cerdelga, todėl Jūsų organizme gali atsirasti didesnė veikliosios medžiagos koncentracija (išsamus vaistų sąrašas pateiktas skyriuje „Kiti vaistai ir Cerdelga“);
- jeigu Jūs esate silpnas metabolizuotojas ir vartojate vaistų, vadinamų stipriais CYP3A inhibitoriais (pvz., itrakonazolo). Šio tipo vaistai trikdytų Jūsų organizmo gebėjimą suskaidyti Cerdelga, todėl Jūsų kraujyje gali atsirasti didesnė veikliosios medžiagos koncentracija (išsamus vaistų sąrašas pateiktas skyriuje „Kiti vaistai ir Cerdelga“);
- jeigu Jūs esate ekstensyvus metabolizuotojas ir Jums yra sunkus kepenų veiklos sutrikimas;
- jeigu Jūs esate ekstensyvus metabolizuotojas ir Jūsų kepenų veikla yra sutrikusi silpnai ar vidutiniškai bei Jūs vartojate stiprų ar vidutinio stiprumo CYP2D6 inhibitorių.

Išpėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su gydytoju arba vaistininku, prieš pradėdami vartoti Cerdelga, jei:

- šiuo metu esate gydomas ar ketinate pradėti gydymą bet kuriuo iš vaistų, išvardytų skyriuje „*Kiti vaistai ir Cerdelga*“;
- esate patyręs širdies priepuolį arba širdies nepakankamumą;
- Jūsų širdies susitraukimų dažnis mažas;
- Jūsų širdies plakimas neritmiškas arba nenormalus, įskaitant širdies būklę, vadinamą ilgo QT sindromu;
- yra bet kokių kitų širdies problemų;
- vartojate vaistų nuo aritmijos (neritmiškam širdies plakimui gydyti), pvz., chinidino, amjodarono ar sotalolio;
- jeigu Jūs esate ekstensyvus metabolizuotojas ir Jums yra vidutinio sunkumo kepenų sutrikimas;
- jeigu Jūs esate vidutiniškas ar silpnas metabolizuotojas ir Jums yra bet kokio laipsnio kepenų funkcijos susilpnėjimas;
- jeigu Jūs esate vidutiniškas ar silpnas metabolizuotojas ir Jūsų inkstų veikla yra sutrikusi;
- Jums yra galutinės stadijos inkstų ligą (GSIL).

Vaikams ir paaugliams

Cerdelga nėra skirtas vartoti vaikams, kurie yra jaunesni nei 6 metų arba sveria mažiau nei 15 kg.

Kiti vaistai ir Cerdelga

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

Vaistai, kurių draudžiama vartoti kartu ir su Cerdelga

Cerdelga draudžiama vartoti su tam tikrų rūšių vaistais. Šie vaistai gali trukdyti Jūsų organizmui suskaidyti Cerdelga, todėl Cerdelga kiekis Jūsų kraujyje gali padidėti. Tokie vaistai vadinami stipriais arba vidutinio stiprumo CYP2D6 inhibitoriais ir stipriais arba vidutinio stiprumo CYP3A inhibitoriais. Šioms vaistų grupėms priklauso daug vaistų, ir atsižvelgiant į tai, kaip Jūsų organizmas skaido Cerdelga, poveikis kiekvienam žmogui gali būti skirtingas. Prieš pradėdami vartoti Cerdelga dėl šių vaistų pasitarkite su gydytoju. Jūsų gydytojas nuspręs, kokių vaistų Jūs galite vartoti, atsižvelgdamas į tai, koku greičiu Jūsų organizmas suskaido eliglustatą.

Vaistai, kurie gali padidinti Cerdelga kiekį kraujyje, pvz.:

- paroksetinas, fluoksetinas, fluvoksaminas, duloksetinas, bupropionas, moklobemidas – **antidepresantai** (vartojami depresijai gydyti);
- dronedaronas, chinidinas, verapamilis – **vaistai nuo aritmijos** (vartojami neritmiškam širdies plakimui gydyti);
- ciprofloksacinas, klaritromicinas, eritromicinas, telitromicinas – **antibiotikai** (vartojami infekcijoms gydyti);
- terbinafinas, itraconazolas, flukonazolas, pozakonazolas, vorikonazolas – **priešgrybeliniai vaistai** (vartojami grybelinėms infekcijoms gydyti);
- mirabegronas – vartojamas per dideliam šlapimo pūslės aktyvumui gydyti;
- cinakalcetas – **kalcimimetikas** (vartojamas kai kuriems dializuojamiems pacientams ir tam tikram vėžiui gydyti);
- atazanaviras, darunaviras, fosamprenaviras, indinaviras, lopinaviras, ritonaviras, sakvinaviras, tipranaviras – **antiretrovirusinis vaistas** (ŽIV gydyti);
- kobicistatas – skirtas antiretrovirusinių vaistų poveikiui sustiprinti (ŽIV infekcijai gydyti);
- aprepitantas – **antiemetikas** (vartojamas vėmimui slopinti);
- diltiazemas – **antihipertenzinis vaistas** (vartojamas kraujo tėkmei sustiprinti ir širdies susitraukimų dažniui sumažinti);
- konivaptanas – **diuretikas** (vartojamas mažam natrio kiekiui kraujyje padidinti);
- bocepreviras, telapreviras – **priešvirusinis vaistas** (hepatitui C gydyti);
- imatinibas – **priešvėžinis vaistas** (vėžiui gydyti);
- amlodipinas, ranolazinas – krūtinės anginai gydyti;
- cilostazolas – skirtas gydyti mėšlungį primenantį kojų skausmą, atsirandantį vaikstant, kurį sukelia nepakankamas kraujo pritekėjimas į kojas;
- izoniazidas – tuberkuliozei gydyti;
- cimetidinas, ranitidinas – **antacidai** (skirti virškinimo sutrikimams gydyti);
- kanadinė auksašaknė – (taip pat žinoma kaip *Hydratic canadensis*), nereceptinis vaistažolių preparatas, vartojamas virškinimui gerinti.

Vaistai, kurie gali sumažinti Cerdelga kiekį kraujyje, pvz.:

- rifampicinas, rifabutinas – **antibiotikai** (vartojami infekcijoms gydyti);
- karbamazepinas, fenobarbitalis, fenitoinas – **vaistai nuo epilepsijos** (vartojami epilepsijai ir priepuoliams gydyti);
- jonažolė (lotyniškas pavadinimas *Hypericum perforatum*) – nereceptinis vaistažolių preparatas, vartojamas **depresijai** ir kitoms ligoms gydyti.

Vaistai, kurių kiekį kraujyje Cerdelga gali padidinti, pvz.:

- dabigatranas – **antikoaguliantas** (vartojamas kraujui skystinti);
- fenitoinas – **vaistai nuo epilepsijos** (vartojami epilepsijai ir priepuoliams gydyti);
- nortriptilinas, amitriptilinas, imipraminas, dezipraminas – **antidepresantai** (vartojami depresijai gydyti);
- fenotiazinai – **vaistai nuo psichozės** (vartojami šizofrenijai ir psichozei gydyti);
- digoksinas – vartojamas **širdies nepakankamumui ir prieširdžių virpėjimui gydyti**;
- kolchicinas – vartojamas **podagrai gydyti**;
- metoprololis – vartojamas **kraujospūdžiui ir (arba) širdies susitraukimų dažniui mažinti**;
- dekstrometorfanas – **vaistas nuo kosulio**;
- atomoksetinas – vartojamas **dėmesio stokos ir hiperaktyvumo sutrikimui gydyti (DSHS)**;
- pravastatinas – vartojamas **cholesterolio kiekiui mažinti ir užkirsti kelią širdies ligai**.

Cerdelga vartojimas su maistu ir gėrimais

Venkite vartoti greipfrutus arba greipfrutų sultis, nes šie produktai gali padidinti Cerdelga kiekį Jūsų kraujyje.

Nėštumas, žindymo laikotarpis ir vaisingumas

Jeigu esate nėščia, manote, kad galbūt esate nėščia arba planuojate pastoti, apie tai pasakykite gydytojui, kuris aptars su Jumis, ar galite šį vaistą vartoti nėštumo metu.

Nustatyta, kad nedidelis šio vaisto veikliosios medžiagos kiekis patenka į patelių pieną. Žindymas yra nerekomenduojamas gydymo šiuo vaistu metu. Pasakykite gydytojui, jei esate žindyvě.

Vartojant įprastomis dozėmis poveikio vaisingumui nenustatyta.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Cerdelga gali paveikti gebėjimą vairuoti ir valdyti mechanizmus pacientams, kuriems po vaisto pavartojimo pasireiškia svaigulys.

Cerdelga sudėtyje yra laktozės

Jeigu gydytojas Jums yra sakęs, kad netoleruojate kokių nors angliavandenių, kreipkitės į jį prieš pradėdami vartoti šį vaistą.

3. Kaip vartoti Cerdelga

Visada vartokite šį vaistą tiksliai, kaip nurodė gydytojas arba vaistininkas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

Cerdelga yra 2 skirtingų stiprumų. Kietosios kapsulės, kuriose yra 84 mg eliglustato, yra mėlynai žalios ir baltos, o kietosios kapsulės, kuriose yra 21 mg eliglustato, yra visiškai baltos. Duodami šį vaistą savo vaikui, įsitikinkite, kad jis vartoja tinkamą dozę.

Cerdelga skiriamas vartoti per burną vaikams, kurie gali nuryti nepažeistą kapsulę.

Cerdelga kietąsias kapsules reikia gerti nepažeistas, užgeriant vandeniu, kasdien tuo pačiu metu. Jas galima vartoti valgant arba nevalgus. Jeigu vaistas vartojamas du kartus per parą, reikia išgerti vieną dozę ryte ir vieną dozę vakare.

Prieš nuryjant kietąją kapsulę, jos neatidarykite, netraiškykite, netirpinkite ir nekramtykite. Jeigu negalite nuryti visos kapsulės, pasakykite gydytojui.

Kapsulės turinio (eliglustato miltelių) maišymas su maistu ar gėrimais nebuvo tirtas.

Rekomenduojamos dozės suaugusiesiems

Jeigu etate vidutiniškas metabolizuotojas ar ekstensyvus metabolizuotojas

Nurykite vieną sveiką 84 mg kapsulę kartus per parą su vandeniu. Vaistą galima vartoti su maistu arba be jo. Išgerkite vieną kapsulę ryte ir vieną kapsulę vakare.

Jeigu esate silpnas metabolizuotojas

Nurykite vieną sveiką 84 mg kapsulę vieną kartą per parą su vandeniu. Vaistą galima vartoti su maistu arba be jo. Išgerkite vieną kapsulę tuo pačiu laiku kiekvieną dieną.

Rekomenduojamos dozės vaikams

Vaiko vartojamas šio vaisto kiekis priklauso nuo jo kūno svorio ir nuo to, kaip vyksta vaisto metabolizmas. Gydytojas tai nustatys prieš pradedant gydymą.

Kūno svoris	Jeigu Jūsų vaikas yra vidutiniškas arba ekstensyvus metabolizuotojas	Jeigu Jūsų vaikas yra silpnas metabolizuotojas
50 kg arba daugiau	Po vieną 84 mg (žaliai mėlyną ir baltą) kapsulę du kartus per parą	Viena 84 mg (žaliai mėlyną ir baltą) kapsulę vieną kartą

		per parą
Nuo 25 kg iki mažiau kaip 50 kg	Po vieną 84 mg (žaliai mėlyną ir baltą) kapsulę du kartus per parą	Dvi 21 mg (baltos) kapsulės vieną kartą per parą
Nuo 15 kg iki mažiau kaip 25 kg	Po dvi 21 mg (baltas) kapsules du kartus per parą	Viena 21 mg (balta) kapsulė vieną kartą per parą

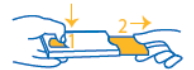
Tęskite Cerdelga vartojimą kiekvieną dieną tiek laiko, kiek nurodė Jūsų gydytojas.

Kaip išimti 21 mg kietąją kapsulę

Nykščiu arba smiliumi praplėskite kapsulę dengiančią foliją ir išstumkite kapsulę.

Kaip ištraukti lizdinę plokštelę / voką iš 84 mg kietųjų kapsulių dėklo

Spausdami nykščiu ir kitu pirštu vieną dėklo galą (1) švelniai ištraukite lizdinę plokštelę / voką, kad dėklas atsидarytų (2).



Ką daryti pavartojus per didelę Cerdelga dozę?

Jei išgėrėte daugiau kapsulių nei Jums nurodyta, nedelsdami pasitarkite su gydytoju. Jums gali pasireikšti svaigulys, pusiausvyros sutrikimas, retas širdies susitraukimų dažnis, pykinimas, vėmimas ir apsvaigimas.

Pamiršus pavartoti Cerdelga

Kitą kapsulę išgerkite įprastu metu. Negalima vartoti dvigubos dozės norint kompensuoti praleistą dozę.

Nustojus vartoti Cerdelga

Nenustokite vartoti Cerdelga nepasitarę su savo gydytoju.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Dažni (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų):

- galvos skausmas;
- galvos svaigimas;
- skonio pokytis (disgeuzija);
- pernelyg stiprus ir pagreiktintas širdies plakimas (palpitacija);
- ryklės sudirginimas;
- kosulys;
- rėmuo (dispepsija);
- pilvo (viršutinės dalies) skausmas;
- viduriavimas;
- blogavimas (pykinimas);
- vidurių užkietėjimas;
- pilvo skausmas;
- gastroezofaginio reflukso liga;
- pilvo pūtimas (tempimas);
- skrandžio gleivinės uždegimas (gastritas);
- sunkumas nuryti (disfagija);
- vėmimas;

- burnos sausmė;
- dujų susikaupimas (pilvo pūtimas);
- sausa oda;
- dilgėlinė;
- sąnarių skausmas (artralgija);
- rankų ir kojų ar nugaros skausmas;
- nuovargis.

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui arba vaistininkui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi **V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema**. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti Cerdelga

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant dėžutės, voko ir lizdinės plokštelės po „EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Šiam vaistui specialių laikymo sąlygų nereikia.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Cerdelga sudėtis

Veiklioji medžiaga yra eliglustatas (tartrato pavidalu).

Cerdelga 21 mg kietosios kapsulės

- Kiekvienoje kietojoje kapsulėje yra 21 mg eliglustato.
- Pagalbinės medžiagos:
 - Kapsulėje: mikrokristalinė celiuliozė (E460), laktozė monohidratas (žr. 2 skyriaus dalį „Cerdelga sudėtyje yra laktozės“), hipromeliozė 15 mPa.S, 2910 ir glicerolio dibehenatas.
 - Kapsulės apvalkale: želatina (E441), kalio aliuminio silikatas (E555) ir titano dioksidas (E171).
 - Spausdinimo rašale: šelakas, juodasis geležies oksidas (E172), propilenglikolis (E1520) ir koncentruotas amoniako tirpalas (E527).

Cerdelga 84 mg kietosios kapsulės

- Kiekvienoje kietojoje kapsulėje yra 84 mg eliglustato.
- Pagalbinės medžiagos:
 - Kapsulėje: mikrokristalinė celiuliozė (E460), laktozė monohidratas (žr. 2 skyriaus dalį „Cerdelga sudėtyje yra laktozės“), hipromeliozė ir glicerolio dibehenatas.
 - Kapsulės apvalkale: želatina (E441), kalio aliuminio silikatas (E555), titano dioksidas (E171), geltonasis geležies oksidas (E172) ir indigotinas (E132).
 - Spausdinimo rašale: šelakas, juodasis geležies oksidas (E172), propilenglikolis (E1520) ir koncentruotas amoniako tirpalas (E527).

Cerdelga išvaizda ir kiekis pakuotėje

Cerdelga 21 mg kietosios kapsulės

Cerdelga 21 mg kietosios kapsulės turi perlamutrinį, baltą, nepermatomą dangtelį ir perlamutrinį, baltą, nepermatomą korpusą, ant kapsulės juodai išspausdinta „GZ04“.

Pakuotės dydis: 56 kietosios kapsulės 4 lizdinėse plokštelėse po 14 kapsulių kiekvienoje.

Cerdelga 84 mg kietosios kapsulės

Cerdelga 84 mg kietosios kapsulės turi perlamutrinį, mėlynai žalią, nepermatomą dangtelį ir perlamutrinį, baltą, nepermatomą korpusą, ant kapsulės juodai išspausdinta „GZ02“.

Pakuočių dydžiai: 14 kietųjų kapsulių 1 lizdinėje plokštelėje-voke, 56 kietosios kapsulės 4 lizdinėse plokštelėse-vokuose, kuriuose yra po 14 kapsulių, arba 196 kietosios kapsulės 14-oje lizdinių plokštelių-vokų, kuriuose yra po 14 kapsulių.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

Registruotojas

Sanofi B.V.
Paasheuvelweg 25
1105 BP Amsterdam
Nyderlandai

Gamintojas

Cerdelga 21 mg kietosios kapsulės

Patheon France
40 Boulevard de Champaret
Bourgoin Jallieu
38300
Prancūzija

Cerdelga 84 mg kietosios kapsulės

Sanofi Winthrop Industrie
30-36 avenue Gustave Eiffel
37100 Tours
Prancūzija

Sanofi Winthrop Industrie
1 rue de la Vierge
Ambares et Lagrave
33565 Carbon Blanc cedex
Prancūzija

Genzyme Ireland Ltd
IDA Industrial Park
Old Kilmeaden Road
Waterford
Airija

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą:

**België/Belgique/Belgien/
Luxembourg/Luxemburg**
Sanofi Belgium
Tél/Tel: + 32 2 710 54 00

България
Swixx Biopharma EOOD
Тел.: +359 (0)2 4942 480

Česká republika
Sanofi s.r.o.
Tel: +420 233 086 111

Danmark
Sanofi A/S
Tlf: +45 45 16 70 00

Deutschland
Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
Tel.: 0800 04 36 996
Tel. aus dem Ausland: +49 69 305 70 13

Eesti
Swixx Biopharma OÜ
Tel: +372 640 10 30

Ελλάδα
Sanofi-Aventis Μονοπρόσωπη ΑΕΒΕ
Τηλ: +30 210 900 1600

España
sanofi-aventis, S.A.
Tel: +34 93 485 94 00

France
Sanofi Winthrop Industrie
Tél: 0 800 222 555
Appel depuis l'étranger: +33 1 57 63 23 23
Hrvatska
Swixx Biopharma d.o.o.
Tel: +385 1 2078 500

Ireland
sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI
Tel: +353 (0) 1 403 56 00

Ísland
Vistor ehf.
Sími: +354 535 7000

Italia
Sanofi S.r.l.
Tel: 800 536 389

Κύπρος
C.A. Papaellinas Ltd.

Lietuva
Swixx Biopharma UAB
Tel: +370 5 236 91 40

Magyarország
sanofi-aventis Zrt.
Tel: +36 1 505 0050

Malta
Sanofi S.r.l.
Tel: +39 02 39394275

Nederland
Sanofi B.V.
Tel: +31 20 245 4000

Norge
sanofi-aventis Norge AS
Tlf: + 47 67 10 71 00

Österreich
sanofi-aventis GmbH
Tel: + 43 1 80 185 - 0

Polska
Sanofi Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 280 00 00

Portugal
Sanofi – Produtos Farmacêuticos, Lda.
Tel: +351 21 35 89 400

România
Sanofi Romania SRL
Tel: +40 (0) 21 317 31 36

Slovenija
Swixx Biopharma d.o.o.
Tel: +386 1 235 51 00

Slovenská republika
Swixx Biopharma s.r.o.
Tel: +421 2 208 33 600

Suomi/Finland
Sanofi Oy
Puh/Tel: + 358 201 200 300

Sverige
Sanofi AB
Tel: +46 (0)8 634 50 00

Latvija
Swixx Biopharma SIA

Tηλ: +357 22 741741

Tel: +371 6 616 47 50

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas

Kiti informacijos šaltiniai

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <https://www.ema.europa.eu/>. Joje taip pat rasite nuorodas į kitus tinklalapius apie retas ligas ir jų gydymą.